

Untersuchungen zur postnatalen Entwicklung
des transepithelialen Elektrolyttransports
am Schafcolon

Susanne Medl

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0080

Aus dem Institut für Physiologie, Physiologische
Chemie und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker
Angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. E. Scharrer

Untersuchungen zur postnatalen Entwicklung des trans-
epithelialen Elektrolyttransports am Schafcolon

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von
Susanne Medl
aus
Zürich

München 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Referent: Prof. Dr. E. Scharrer

Korreferent: Prof. Dr. D. Hegner

Tag der Promotion: 24. Juli 1981

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090



Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>I. Einleitung</u>	1
<u>II. Literatur</u>	3
1. Das elektrophysiologische Verhalten der Colonmucosa	3
Einflüsse auf das elektrophysiologi- sche Verhalten der Colonmucosa	8
2. Der Natriumtransport	11
Einflüsse auf den transepithelialen Natriumtransport des Colons	14
3. Der Chloridtransport	19
<u>III. Methodischer Teil</u>	21
1. Tiermaterial und Fütterung	21
2. Gewinnung des Versuchsmaterials	23
3. Die Diffusionskammer	26
4. Potentialmessung und Kurzschluß- stromtechnik	31
5. Die Bestimmung der Ionenfluxe	32
6. Berechnung der Ergebnisse	34
7. Statistik	35
<u>IV. Ergebnisse</u>	36
1. Gruppe 'Milchlämmer I'	36
2. Gruppe 'Milchlämmer II'	41

3. Gruppe 'Milchlämmer III'	46
4. Gruppe 'HK-Lämmer I'	51
5. Gruppe 'HK-Lämmer II'	56
6. Vergleichende Betrachtung	62
7. Morphologie	75

<u>V. Diskussion</u>	85
----------------------	----

<u>VI. Zusammenfassung</u>	90
----------------------------	----

<u>Summary</u>	92
----------------	----

<u>Literaturverzeichnis</u>	94
-----------------------------	----

Verzeichnis häufig gebrauchter Abkürzungen

PD_{ms} = über die Colonwand hinweg bestehende Potentialdifferenz

PD_{mc} = über die apicale Membran der Mucosaepithelzelle des Colons hinweg bestehende Potentialdifferenz

PD_{cs} = über die basolaterale Membran der Mucosaepithelzelle des Colons hinweg bestehende Potentialdifferenz

KSS = Kurzschlußstrom

seröses bzw. mucö- = das die seröse bzw. mucöse Seite des Darms bespülende Inkubationsmedium
ses Medium

mucoserös (ms) = von der mucösen zur serösen Seite der Darmwand gerichtet

seromucös (sm) = von der serösen zur mucösen Seite der Darmwand gerichtet

net = netto

I. EINLEITUNG

Das Colon ist von großer Bedeutung für den Elektrolvt- und Wasserhaushalt des Körpers (44). Über 90% des in das Caecum gelangenden Natriums werden hier resorbiert. Da der größte Anteil des Natriums im Verdauungstrakt endogener Natur ist, und die Kapazität des Dünndarms zur Resorption begrenzt zu sein scheint, trägt das Colon wesentlich dazu bei, ein Elektrolvt- und Flüssigkeitsdefizit des Körpers zu vermeiden (50,58).

Beim Wiederkäuer nimmt mit fortschreitender Vormagenentwicklung die Natrium- und Chloridsekretion über den Speichel zu. Beim erwachsenen Schaf gelangen mit dem Speichel täglich etwa 1200 mÄq Natrium in den Verdauungskanal, während nur etwa 60 mÄq über die Nahrung aufgenommen werden (35). Ungefähr die Hälfte des Natriums wird bereits im Pansen resorbiert (36). M. Medl (47) konnte nachweisen, daß sich die Fähigkeit der Pansenmucosa zum aktiven Transport von Natrium und Chlorid auf die gleiche 'Makrofläche' bezogen in den ersten 2-3 Lebensmonaten etwa verdreifacht. Bei gleichaltrigen Tieren dagegen, deren Vormagenentwicklung infolge ausschließlicher Fütterung mit Milchaustauschertränke unterdrückt wor-

den war, lagen die Transportraten wesentlich niedriger.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, wie sich die Fähigkeit des Colons zum aktiven Transport von Natrium und Chlorid mit fortschreitendem Alter und fortschreitender Vormagenentwicklung verändert.

II. L I T E R A T U R

1. Das elektrophysiologische Verhalten der Colomucosa

1950 beschrieben Ussing und Zehran (61) als erste die sogenannte Kurzschlußstromtechnik. Sie hatten festgestellt, daß über die Froschhaut hinweg ein Potential (Blutseite positiv) besteht, dieses mittels des über eine Batterie eingespeisten Kurzschlußstroms (= KSS) auf Null kompensiert werden kann, und, daß dieses Potential auf einen aktiven transepithelialen Natriumtransport zurückgeführt werden kann.

Auch an der Wand des Colons, bzw. über die Mucosaepithelzellschicht des Colons hinweg, besteht eine elektrische Potentialdifferenz, wobei die Mucosaseite des Darms negativ bezüglich der Serosaseite geladen ist (6,14,20,21,23,42,49,55,57,64). Neben dieser transmuralen Potentialdifferenz können auch an den Membranen der Epithelzelle stabile Potentiale gemessen werden, wobei die Epithelzelle elektrisch asymmetrisch ist. Die Potentialdifferenz über die basolaterale Membran hinweg (PD_{cs}) ist nämlich etwas höher als diejenige, die über die luminale Membran hinweg besteht (PD_{mc}). Bei den letztgenannten Potentialen ist die dem Zellinnern zugewandte Membranseite negativ. Die Differenz zwischen der PD_{cs} und

der PD_{mc} entspricht der transmuralen Potentialdifferenz (PD_{ms}) (24).

Schultz et al. gelangten aufgrund ihrer Versuche an der Mucosa des Kaninchencolons zu der Ansicht, daß die transmurale Potentialdifferenz und der Kurzschlußstrom vollständig auf einen mucoserös gerichteten aktiven Natriumtransport zurückzuführen sind (27, 55). Der Weg des aktiven Natriumtransports führt durch die Epithelzelle. Ihm wird sowohl am Ort des (passiven) Natriumeinstroms in die Zelle an der luminalen Zellmembran als auch am Ort des (aktiven) Natriumausstroms aus der Zelle an der basolateralen Membran jeweils eine spannungsunabhängige elektromotorische Kraft und jeweils ein spannungsunabhängiger Widerstand zugeordnet. Der Einstrom von Natrium in die Epithelzelle bewirkt eine Depolarisation der luminalen Zellmembran und damit ein Ansteigen von PD_{ms} . Ferner steigt der Widerstand gegen den Natriumeinstrom an der luminalen Membran in Anwesenheit von Amilorid und geht bei maximal wirksamen Amiloridkonzentrationen gegen unendlich. Gleichzeitig nähern sich PD_{ms} und KSS null. PD_{mc} wird hyperpolarisiert (55). Die Gesamtleitfähigkeit des Gewebes ergibt sich aus der Summe (1.) der Leitfähigkeit des transzellulären Wegs des aktiven Natriumtransport und (2.) der Leitfähigkeit eines parazellulären Weges für passive Ionenbewegungen infolge Diffusion. Die parazelluläre Diffusion von Na^+ , K^+ , Cl^- und HCO_3^- macht etwa 85% der

Gesamtleitfähigkeit aus. Da die transzelluläre Leitfähigkeit sich also aus der Subtraktion der parazellulären von der Gesamtleitfähigkeit ergibt, und der Wert der transzellulären Leitfähigkeit der experimentell gemessenen Abnahme der Gesamtleitfähigkeit bei Zugabe von Amilorid entsprach, ist die transzelluläre Leitfähigkeit allein vom Natriumtransport abhängig (55).

Am Colon von Ratten scheint der parazelluläre Diffusionsweg im Gegensatz zum Ileum mit positiven Ladungen besetzt zu sein. Die passiven unidirektionalen Chloridfluxe sind nämlich wesentlich höher als die unidirektionalen Natriumfluxe, obwohl letzteres z.T. aktiv transportiert wird (14).

Daß der Natriumtransport die Hauptursache der transmuralen Potentialdifferenz und des Kurzschlußstroms ist, wird von allen Forschergruppen übereinstimmend berichtet. Jedoch traten häufig auch Diskrepanzen zwischen dem Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms und dem mucoserös gerichteten aktiven Natriumtransport auf, die dann unterschiedlich interpretiert wurden.

So wurde am isolierten Colon von *Rana catesbeiana*, wo der Kurzschlußstrom größer als der Nettonatriumtransport war, ein Transport von weiteren Kationen in die gleiche oder von Anionen in die entgegengesetzte Richtung vermutet. Die Messung der unidirektionalen Fluxe von Chlorid und Bikarbonat ergab allerdings keinen Hinweis auf einen Nettotransport dieser Ionen (11). Lew et al. (8,42) fanden, daß auch an der isolierten Colonomucosa von *Bufo arenarum* ein variabler

Anteil des Kurzschlußstroms (0-38%) nicht durch einen aktiven Natriumtransport erklärt werden kann. Die Nettofluxe von Chlorid und Bikarbonat waren an der kurzgeschlossenen Mucosa nicht signifikant von Null verschieden, und Ionensubstitutionsuntersuchungen mit Sulfat ließen Chlorid als Ursache der Differenz nicht für wahrscheinlich erscheinen. Die Reaktion des transmuralen Potentials auf Azetazolamid, einen Hemmer der zellulären Carboanhydrase, gab jedoch einen Hinweis darauf, daß in den Mucosaepithelzellen Bikarbonat gebildet und vermittels eines elektrogenen Mechanismus ins mucöse Inkubationsmedium sezerniert wird. Nach Ansicht der Autoren könnte diese elektrogene Sekretion von HCO_3^- die Diskrepanz zwischen Natriumtransport und Kurzschlußstrom erklären (8,42). Untersuchungen an der Colonmucosa von *Rana catesbeiana* ließen Peerhantupa et al. (49) vermuten, daß hier zusätzlich zu einem elektrogenen, K^+ -unabhängigen Natriumtransportmechanismus, der Natrium in mucoseröser Richtung transportiert, noch ein zusätzlicher elektrogener Mechanismus besteht, der K^+ und H^+ zum Lumen hin transportiert; eine Erhöhung der K^+ -Konzentration auf beiden Seiten der Schleimhaut nämlich bewirkt eine Erhöhung des seromucösen Kaliumfluxes und ein Absinken der transmuralen Potentialdifferenz. Das bei der Bildung des H^+ anfallende HCO_3^- bewegt sich entlang des elektrochemischen Gradienten passiv zur Serosaseite hin. Dies gilt auch für das in der Zelle vorhandene Chlorid. Daneben kann die Existenz eines zusätzlichen Mechanismus für

den Transport von Bikarbonat in seromucöser Richtung nicht ausgeschlossen werden (49).

Cooperstein et al. gelangten aufgrund ihrer in vivo-Versuche am Hundecolon zu der Ansicht, daß eine aktive Sekretion von Bikarbonat wesentlich zur Entstehung des transmuralen Potentials beiträgt (9,10).

Yau und Makhlof konnten am Rattencolon einen aktiven Kaliumtransport in mucoseröser Richtung feststellen (64).

Edmonds et al. führten zahlreiche in vivo- und in vitro-Versuche an 'normalen' und 'Natrium-depletierten Ratten durch. Sie fanden dabei, daß Natrium-Depletion das transmurale Potential und den Kurzschlußstrom stimulierte (5,14,20), wobei dieser Effekt am Colon descendens am deutlichsten in Erscheinung trat (30). Dies wurde auf einen erhöhten Natriumtransport zurückgeführt (19,20). Während die Potentialerhöhung am Colon ascendens genau dem Anwachsen des Nettonatriumtransportes entsprach, nahmen am Colon descendens Potential und Kurzschlußstrom überproportional zu. Als mögliche Ursache wurde eine Abnahme der passiven Permeabilität für Natrium in Betracht gezogen (19,22). Auf eine Abhängigkeit von PD_{ms} und KSS von einem aktiven Transportmechanismus für Natrium, der an der basolateralen Membran der Mucosaepithelzelle lokalisiert ist, weisen auch zahlreiche Übereinstimmungen in der Reaktion auf bestimmte Stoffwechselprozesse hin (21,22,23). Unterstützt wird diese Annahme durch eine deutliche Abhängigkeit des transmuralen Potentials von der luminalen, nicht aber von der

serösen Natriumkonzentration; auch eine Substitution von Natrium durch Lithium im Lumen bewirkte einen Abfall von PD_{ms} und KSS (17,18). Andere Ionenfluxe scheinen von relativ geringem Einfluß auf das transmurale Potential (21) zu sein, da auch beim Vorliegen beachtlicher transmuraler Konzentrationsunterschiede dieser Ionen nur geringe Diffusionspotentiale erzeugt werden. Auch wenn ein Teil der Bikarbonatsekretion möglicherweise einem aktiven Mechanismus unterliegt (19), ist dieser Mechanismus nur von geringer quantitativer Bedeutung (19,22,23).

In vitro-Versuche am menschlichen Colon ergaben etwas höhere Kurzschlußstrom- als Natriumtransportwerte. Der Nettonatriumtransport zeigte aber auch hier die entsprechende Größe, Richtung und Stoffwechselabhängigkeit, um für den Hauptanteil von PD_{ms} und Kurzschlußstrom in Betracht zu kommen. Eine Übereinstimmung des Nettonatriumtransports und des Kurzschlußstroms schließt natürlich Nettofluxe anderer Ionen nicht aus, sondern besagt lediglich, daß deren algebraische Ladungssumme gleich Null ist, sie also keinen elektrogenen Effekt haben (30).

Einflüsse auf das elektrophysiologische Verhalten der Colomucosa

Hormone

Während in vitro am Rattencolon weder ein Effekt von Aldosteron noch von Adrenalectomie auf das trans-

murale Potential nachgewiesen werden konnte (22,28), bewirkte bei in vivo-Versuchen die intravenöse Injektion von Aldosteron ein Ansteigen des transmuralen Potentials und entsprechend auch des Kurzschlußstroms, was auf eine Steigerung des Nettonatriumtransports zurückgeführt wird (23). Der Gewebswiderstand blieb unverändert.

Thyroxin scheint für die Antwort des Colons auf Aldosteron essentiell zu sein, da Aldosteron bei hypothyreoiden Ratten keinen Effekt zeigte. Für sich allein bewirkt Thyroxin jedoch keine Veränderungen der elektrischen Parameter (25).

Intravenöse Gaben von Vasopressin hatten in niedriger Dosierung keinen Effekt auf die elektrischen Parameter, während höhere Dosen einen Abfall des Potentials und eine deutliche Vasokonstriktion bewirkten (21).

Azetazolamid (= Inhibitor der Carboanhydrase)

Sowohl in vivo-als auch in vitro-Versuche am Ratentocolon ergaben keine Hinweise auf einen Einfluß von Azetazolamid auf die transmurale Potentialdifferenz (21,22) und den Kurzschlußstrom. Im Gegensatz dazu bewirkte Azetazolamid an der Colonmucosa von *Rana catesbeiana* einen Abfall der PD_{ms} . Damit könnte Bikarbonat an der Entstehung dieses Potential beteiligt sein (8,42).

Ouabain

Intravenöse Injektionen von Ouabain bewirkten keine

Veränderung des transmuralen Potentials am Colon von Ratten. Unter in vitro-Bedingungen bewirkte Ouabain nur dann einen Abfall von PD_{ms} und KSS, wenn es auf der serösen Seite der Darmwand dem Inkubationsmedium zugegeben wurde (22,42). Dieser Effekt war von der Anwesenheit von Natrium im mucösen Medium abhängig (42,63).

Amilorid

Die Zugabe von Amilorid, einem Diureticum, zum mucösen Inkubationsmedium hob bei in vitro-Versuchen am Colon von Kaninchen die transmurale Potentialdifferenz und den Nettonatriumtransport auf (55).

Dinitrophenol, Cyanid, Iodoacetat

Alle drei Stoffe bewirkten ein Absinken der transmuralen Potentialdifferenz und des Kurzschlußstroms (22,38).

Anoxie

Bei allen bisher untersuchten Spezies bewirkte Anoxie ein signifikantes Absinken der transmuralen Potentialdifferenz und des Kurzschlußstroms (21,22, 38, 42,61), das in der Regel reversibel war (21,42).

Zucker und Aminosäuren

Übereinstimmend wird auch berichtet, daß am Dickdarm, der im Gegensatz zum Dünndarm keine aktiven Transportmechanismen für Zucker und Aminosäuren be-

sitzt, diese Substrate keinen Einfluß auf das transmurale Potential und den Kurzschlußstrom haben (7,21, 38). Allerdings scheint Glucose im Colon einen nicht elektrogenen Natrium-Chlorid-Transport positiv zu beeinflussen (7).

Lokalisation

Bei der Ratte konnte am Colon descendens eine höhere Potentialdifferenz als am Colon ascendens gemessen werden. Natrium-Depletion verstärkte diesen Unterschied (22). Yau und Makhlof dagegen konnten keinen signifikanten diesbezüglichen Unterschied zwischen Colon ascendens und descendens feststellen(64).

2. Der Natriumtransport

Nachdem der dänische Physiologe August Krogh im Jahre 1937 beobachtet hatte, daß Frösche aus hypotonen NaCl-Lösungen Na^+ über die Haut aufnehmen, wurden zahlreiche Untersuchungen über die Natur des Natriumtransportes an den verschiedensten Epithelien durchgeführt.

Bezüglich des Colons ergibt sich für den Natriumtransport derzeit folgendes Bild:

- (1) Natrium wird bei allen bisher untersuchten Spezies aktiv von der mucösen zur serösen Seite des Colonepithels transportiert (10,11,14,15,29, 49,50,63), wobei als Kriterien des aktiven

Transports die Bewegung gegen einen elektrochemischen Gradienten sowie die Abhängigkeit von Stoffwechselenergie gelten (10,58).

- (2) Der aktive Transport von Natrium ist die überwiegende (30,42,60), zum Teil sogar die einzige (59) Ursache für die am Colon beobachtete transmurale Potentialdifferenz (10,26,37,49,50,55,58, 59) sowie für den Kurzschlußstrom (11,23,42,59).

- (3) Wasser folgt dem aktiv transportierten Natrium passiv (9,14,29,39,50,58).

Bisher konnte noch nicht jedes Detail der Natriumbewegung durch die Colonmucosa aufgeklärt werden. Jedoch wird derzeit folgendes Modell allgemein akzeptiert:

Natrium penetriert die Colonmucosa auf zwei Wegen (24, 27,37):

- (1) Ein Teil der Natriumionen durchquert das Epithel über einen parazellulären 'Shunt-Pathway', dessen morphologisches Substrat die Zonulae occludentes (= tight junctions) und die lateralen Interzellularspalten zu sein scheinen (16, 24, 54). Diese Bewegung ist passiv und amiloridempfindlich. Die Menge der penetrierenden Natriumionen ist eine lineare Funktion der luminalen Natriumkonzentration (11).
- (2) Der andere Teil der Natriumionen nimmt den Weg durch Natrium-transportierende Zellen (57); dieser Weg wird durch das sogenannte 'Zwei-Membranen-Modell' näher beschrieben:

Der Eintritt von Natrium in die Epithelzelle über die apicale Membran ist passiver Natur(23). Er ist vermutlich an einen Carrier geknüpft und unterliegt einer Sättigungskinetik. Amilorid hemmt den Natriumeintritt über die apicale Membran kompetitiv (55,57). PD_{mc} wird beim Eintritt von Natrium in die Zelle depolarisiert (37). Da zwischen dem Natrium-Flux durch die apicale Membran und dem Nettonatriumtransport eine sehr enge Korrelation festgestellt wurde, und der Rückfluß von Natrium über die apicale Membran minimal war (27,55,57), scheinen die Eigenschaften der apicalen Membran die Rate des transzellulären Natriumtransports zu bestimmen (57).

Nach dem Eintritt in die Zelle wird Natrium an der basolateralen Membran über eine elektrogene Natrium-Kalium-Pumpe wieder aus der Epithelzelle heraus transportiert (24,55), wobei das Verhältnis $Na:K$ in gewissen Grenzen schwanken kann (60). Dieser Transportmechanismus ist aktiv, ouabainempfindlich (46,57), von ATP als Energiequelle abhängig und die wichtigste Ursache für die enterale Natriumresorption (54).

Am Colon descendens von Kaninchen konnte ein Feedback-Mechanismus zwischen beiden Membranen nachgewiesen werden. Mit zunehmender Aktivität der basolateralen Na^+, K^+ -Pumpe nahm der Natriumeintritt durch die apicale Membran in die Epithelzelle zu (59).

Eine Kopplung des aktiven Natriumtransportes mit anderen Ionenfluxen wurde mehrfach diskutiert, wobei vor allem Bikarbonat und Chlorid Beachtung fanden. So konnte sowohl am Colon von *Rana catesbeiana* als auch am Colon von *Bufo arenarum* ein positiver Effekt der Anwesenheit von Bikarbonat im (serösen)Medium auf den aktiven Natriumtransport nachgewiesen werden (11,42). Peerhantupa et al. konnten dies allerdings nicht bestätigen, obwohl sich bei ihren Versuchen die Bikarbonatbewegung als positiv mit dem Natriumtransport korreliert erwies. Für Chlorid traf dies nur im HCO_3^- -freien Medium oder in Anwesenheit von Azetazolamid zu (49). Auch am Rattencolon konnten bis jetzt keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen den Natrium-, Bikarbonat- und Chloridfluxen festgestellt werden (18, 19, 59). Binder und Rawlins postulierten die Existenz zweier Natriumtransportsysteme, eines elektrogenen und eines neutralen. Bei letzterem soll eine Kopplung zwischen zwei Ionenaustauschsystemen, nämlich zwischen einem Na^+/H^+ -Austauschsystem und einem $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ -Austauschsystem bestehen. Dieses Modell liefert eine Erklärung für manche Ungereimtheiten und stimmt mit der Elektrolytbewegung in vivo überein(7).

Einflüsse auf den transepithelialen Natriumtransport des Colons

Hormone

Aldosteron erhöht die Natrium- und Wasserresorp -

tion am Colon (40,58). Dieser Effekt ist vermutlich verantwortlich für die niedrige Konzentration von Natrium im Kot aldosteronbehandelter Tiere bzw. Patienten (23,58). Beim neugeborenen Ferkel wird Na^+ in erster Linie mittels eines Aldosteron - unabhängigen nichtelektrogenen Mechanismus resorbiert. Die erst später erfolgende Entwicklung des elektrogenen intestinalen Natriumtransports scheint dagegen von Aldosteron abhängig zu sein (12). Des weiteren ist die Wirkung des Aldosterons auf den Natriumtransport des Colons von Throxin abhängig (23).

Versuche mit ADH brachten widersprüchliche Ergebnisse. Bei in vitro Versuchen bewirkte die Zugabe von ADH auf die seröse Seite des Colons bei Ratte und Mensch eine Erhöhung des Nettonatriumtransportes (4, 30), wogegen ADH von der mucösen Seite her keinen Effekt hatte (30). Bei in vivo Perfusionsversuchen am Menschen dagegen bewirkten intravenöse Injektionen von ADH einen signifikanten Abfall der NaCl - und Wasserresorption aus dem Colon (41).

Angiotensin scheint den Nettonatriumtransport am Colon ascendens der Ratte zu erhöhen, am Colon descendens dagegen zu hemmen (33).

Ouabain

Zur serösen Seite des Colons zugegeben hemmt Ouabain den Natriumtransport beim Kaninchen (56), Meerschweinchen (46) und Truthahn (57). Dies wird als Beweis für die Lokalisation der Na^+, K^+ -ATPase in der basolateralen Membran der Epithelzelle angesehen (46).

Amilorid

Zugabe von Amilorid zum mucösen Inkubationsmedium hemmt den Eintritt von Natrium in die Epithelzelle an der apicalen Membran (27,58,59) und hebt damit den aktiven transepithelialen Natriumtransport auf (27,55).

Azetazolamid

Binder und Rawlins stellten am Rattencolon einen hemmenden Einfluß von Azetazolamid auf den Natrium- und Chloridtransport fest und vermuten deshalb eine Kopplung dieser Transportvorgänge an den Bikarbonattransport (7).

Amphotericin B

Durch Zugabe des Antibiotikums Amphotericin B zum mucösen Inkubationsmedium wird die Permeabilitätsselektivität der apicalen Zellmembran des Colonepithels zerstört, wodurch der Nettonatriumtransport steigt, und die Natriumextrusion an der basolateralen Membran zum limitierenden Schritt des aktiven transepithelialen Na^+ -Transports wird (27).

Anoxie

Anoxie bewirkt eine sehr deutliche Hemmung des aktiven mucoserös gerichteten Nettonatriumtransportes (13,30,56). Untersuchungen am Hundecolon ergaben, daß nach einstündiger Ischämie kein Nettonatriumtransport mehr stattfindet, und daß nach zwei Stunden

die Na^+, K^+ -ATPase-Aktivität des Colonepithels stark fällt. Die Na^+, K^+ -ATPase des Darmepithels gilt als zuverlässiger Indikator für dessen funktionellen Status (52).

Zucker und flüchtige Fettsäuren

Der Dickdarm scheint für Zucker keinen aktiven Transportmechanismus zu besitzen. Es verwundert daher nicht, daß am Colon kein Einfluß von Glucose auf den elektrogenen Natriumtransport, das transmurale Potential und den Kurzschlußstrom nachgewiesen werden konnte (7,21,32,38,51). Ein nicht elektrogener Natriumchloridtransport scheint jedoch durch Glucose positiv beeinflußt zu werden (7).

Untersuchungen am Colon von Ziegen ergaben, daß die flüchtigen Fettsäuren, die aus dem Colon sehr schnell resorbiert werden, eine deutliche Steigerung des Nettonatriumtransportes und der Wasserresorption bewirken. Sie sind daher vermutlich für den Elektrolyttransport des Colons von größerer Bedeutung als Glucose (2).

Fütterung

In vivo- und in vitro-Versuche am Rattencolon zeigten, daß Natrium-Depletion eine Erhöhung des Nettonatriumtransportes bewirkt, wogegen die passive Natriumpermeabilität der Mucosa abnimmt. Daraus resultiert eine Abnahme derjenigen kritischen luminalen Natriumkonzentration, bei der sich die unidirektionalen Flüsse entsprechen (19,20,53). Des weiteren hat eine ex-

zessive Proteinfütterung bei Ratten eine Zunahme der Natrium- und Wasserresorption zur Folge (53).

Lokalisation

Während Yau und Makhlof bei in vitro-Versuchen an Ratten fanden, daß das Colon descendens signifikant weniger Natrium als das Colon ascendens resorbiert (64), stellte Edmonds fest, daß die Nettonatriumtransportraten an beiden Abschnitten etwa gleich waren, das Colon descendens jedoch eine wesentlich geringere passive Permeabilität für Na^+ besaß (19). Beim Schaf sind die zentribetalen Windungen der Colonspirale der Ort der höchsten Natriumresorptionsrate (31). Beim Pferd transportiert das Colon descendens etwa sechsmal soviel Natrium aktiv wie das Colon ascendens (3).

Alter

An der Colonomucosa neugeborener Ferkel verdoppelt sich die Natriumresorption während der ersten 24 Stunden, wobei sich die Potentialdifferenz an der apicalen Membran des Colonepithels nicht ändert. Es wurde vermutet, daß Natrium beim neugeborenen Ferkel hauptsächlich einen nicht elektrogenen Weg benützt, der später durch einen elektrogenen, amiloridempfindlichen Weg ersetzt wird (12,32). Für andere Tierarten liegen hierzu noch keine Ergebnisse vor.

3. Der Chloridtransport

Chlorid wird vom Colon gegen einen Konzentrationsgradienten aber mit einem elektrischen Gradienten resorbiert (10,11,13,14,15,39,49,51,63). Dies führte zu unterschiedlichen Ansichten darüber, ob der mucoserös gerichteten Nettochloridbewegung ein aktiver Stoffwechselenergie verbrauchender Prozess zugrundeliegt, oder ob sie passiven Ursprungs und somit lediglich Folge des transmuralen Potentials ist. Zu letzterer Ansicht neigt der größere Teil der mit dieser Thematik befaßten Forschergruppen (10,11,14,15,48,58).

So gelangten z.B. Curran und Schwartz aufgrund von Perfusionsversuchen am Rattencolon in vivo zu der Ansicht, daß einfache Diffusion für die Chloridbewegung verantwortlich ist (14). Auch Cooperstein und Hogben konnten, da sich an der kurzgeschlossenen Colonmucosa von Fröschen die Chlorid-Fluxe in beiden Richtungen entsprachen, keinen Hinweis auf einen aktiven Transportmechanismus finden (11). Untersuchungen am Hundecolon ließen den Schluß zu, daß zwar der Hauptanteil der Chloridbewegung passiven Ursprungs ist, daß ein kleinerer Anteil jedoch aktiv in mucoseröser Richtung transportiert wird (10).

Binder und Rawlins dagegen konnten bei in vitro Versuchen an der kurzgeschlossenen Colonmucosa von Ratten eindeutig einen mucoserös gerichteten Nettochloridtransport nachweisen. Sie vermuteten eine Kopplung zweier Ionenaustauschsysteme, nämlich eines $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauschsystems und eines Na^+/H^+ -Austausch -

systems (7). Auch Dolman und Edmonds sind aufgrund ihrer Versuchsergebnisse der Ansicht, daß die Chloridresorption zum Teil aktiv erfolgt (18).

Im Gegensatz zu den unterschiedlichen Ansichten bezüglich des Chloridtransportes besteht Einigkeit über die Natur der seromucös gerichteten Bikarbonatbewegung. Ihr scheint ein aktiver Transportmechanismus zugrundezuliegen (10,29). Da die Anwesenheit von Chlorid im Lumen die Sekretion von Bikarbonat begünstigt, wird ein $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauschmechanismus angenommen (1,10,15,26,27,29,39). Allerdings beeinflussen auch Schwankungen der transmuralen Potentialdifferenz die Bikarbonatbewegung, und es ist unklar, ob nicht Konzentrationsänderungen von Natriumchlorid im Lumen das Potential und damit indirekt die Bikarbonatsekretion beeinflussen (58).

An der Bildung von Bikarbonat ist die Carboanhydrase (CA) beteiligt, die folgende Reaktion katalysiert: $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \xrightleftharpoons{\text{CA}} \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ (34). Sie liegt in der Colomucosa in hoher Aktivität vor (45). Carboanhydrasehemmer, wie z.B. Azetazolamid (49), reduzieren bei Versuchstieren die Transportraten von Chlorid (7) und Bikarbonat. Es ist aber nicht auszuschließen, daß die Carboanhydrasehemmer die Transportmechanismen auch noch auf andere Weise beeinflussen als durch Hemmung der Hydratisierung von CO_2 (34,50).

III. METHODISCHER TEIL

1. Tiermaterial und Fütterung

Alle verwendeten Versuchstiere gehörten der Rasse 'Merino-Landschaf' an. Insgesamt wurden fünf Versuchstiergruppen gebildet, die sich im Alter der Tiere und in der Fütterung unterschieden.

a) Gruppe 'Milchlämmer I' ('M I')

Anzahl der Versuchstiere: 4
Durchschnittsalter: 4-5 Tage
Durchschnittsgewicht: 4,5 kg (4,0-5,3 kg)
Fütterung: Muttermilch

b) Gruppe 'Milchlämmer II' ('M II')

Anzahl der Versuchstiere: 9
Durchschnittsalter: 3-4 Wochen
Durchschnittsgewicht: 9,4 kg (7,3-12,5 kg)
Fütterung: Nach dem Absetzen von der Mutter im Alter von einer Woche erhielten die Tiere über einen Fütterungsautomaten¹⁾ Milchaustauschertränke²⁾ ad libitum.

-
- 1) 'Lamospray' Centrale Veevoederfabriek 'Sloten', Sloten (Friesland) und Oeventer, 160 g/l Tränke
2) Fa. Förster, Landw.Apparatebau, Tettnang/Allgäu

c) Gruppe 'Milchlämmer III' ('M III')

Anzahl der Versuchstiere: 7

Durchschnittsalter: 9-10 Wochen

Durchschnittsgewicht: 19,4 kg (14,7-23,5 kg)

Fütterung: Nach dem Absetzen von der Mutter erhielten die Tiere dieser Gruppe bis zum Versuchszeitpunkt nur Milchaustauschertränke zur freien Aufnahme, so daß die physiologische Entwicklung des Vormagensystems gehemmt wurde.

d) Gruppe 'Heu-Kraftfutter-Lämmer I' ('HK I')

Anzahl der Versuchstiere: 8

Durchschnittsalter: 9-10 Wochen

Durchschnittsgewicht: 20,8 kg (18,4-23,5 kg)

Fütterung: Nach dem Absetzen von der Mutter nach etwa einer Woche wurden die Lämmer bis zur vierten Lebenswoche mit Milchaustauschertränke ad libitum gefüttert; ab der vierten Lebenswoche wurden Heu und Kraftfutter (s.Tab.1) ad libitum zugefüttert und die Milchaustauschertränke allmählich reduziert und ab der sechsten Woche ganz abgesetzt; aufgrund dieser wiederkäuergerechten Fütterung verlief die Entwicklung des Vormagensystems physiologisch und die Tiere besaßen zum Versuchszeitpunkt ein voll ausgebildetes. funktionsfähiges

ges Vormagensystem.

e) Gruppe 'Heu-Kraftfutter-Lämmer II' ('HK II')

Anzahl der Versuchstiere: 10

Durchschnittsalter: 4-5 Monate

Durchschnittsgewicht: 33,9 kg (27,2-38,6 kg)

Fütterung: Der Verlauf der Fütterung dieser Gruppe entsprach dem der Gruppe 'HK I'; das Vormagensystem war zum Versuchszeitpunkt völlig ausgebildet.

Den Tieren aller Gruppen wurden außerdem Wasser und eine Mineralsalzmischung (s.Tab.2) sowie eine Vitaminvormischung (s.Tab.3) ad libitum angeboten.

2. Gewinnung des Versuchsmaterials

Die Versuchstiere wurden mit einem Gemisch aus Rompun[®] 1) (1mg Xylazin/kg Körpergewicht i.m.) und Vetalar[®] 2) (2,5 mg Ketamin/kg Körpergewicht i.m.) narkotisiert und anschließend laparatomiert. Dann wurde jeweils ein etwa 10 cm langes Stück aus dem Anfangsteil der Ansa proximalis des Colon ascendens und aus dem mittleren Teil des Colon descendens entnommen und sofort in eine geeignete Pufferlösung

1) 2% ige Lösung, Bayer Leverkusen

2) 100 mg/ml, Parke Davis 5 Co., München

Tabelle 1

Zusammensetzung des Kraftfutters

Sojaschrot	33,3
Zuckerrübenschnitzel	30,8
Hafereschrot	16,7
grob gemahlenes Gerstenschrot	16,7
Mineralsalz - Vitamin - Vormischung für Lämmer ¹⁾	<u>2,5</u>
	100,0

Tabelle 2

Zusammensetzung der Mineralstoff - Vormischung

CaCO ₃	25,00	MnSO ₄ x H ₂ O	0,760
Ca ₃ (PO ₄) ₂	23,40	ZnCO ₃	0,066
K ₂ HPO ₄	16,70	CuSO ₄ x 5 H ₂ O	0,032
NaCl	13,30	KJ	0,066
Na ₂ HPO ₄	11,60	NaF	<u>0,016</u>
MgSO ₄ x 7 H ₂ O	8,32		100,000
Fe - Zitrat	0,74		

-
- 1) Karlshulder Mineralfutter für Lämmer; Hersteller:
Chemische Fabrik Aubing

Tabelle 3

Zusammensetzung der Vitaminvormischung

Vitamin A	IE	533350
Vitamin D ₃	IE	66650
Vitamin E	mg	1650
Vitamin K	mg	43,5
Thiamin (B ₁)	mg	165
Riboflavin (B ₂)	mg	200
Pyridoxin (B ₆)	mg	100
Vitamin B ₁₂	mcg	1000
Biotin	mg	3,5
Folsäure	mg	6,5
Ca-Pantöthenat	mg	650
Nikotinsäure	mg	1650
Cholinchlorid	mg	9400
Ascorbinsäure	mg	2650
Sojafeinmehl	ad	100 g

(Tab.4), der auf 38°C aufgewärmt war und ständig mit Karbogen (95% O₂, 5% CO₂) begast wurde, gelegt, der Länge nach aufgeschnitten und vom Darminhalt gesäubert. Serosa und Muscularis wurden nicht von der Mucosa getrennt, da wir bei dahingehenden Versuchen die Erfahrung gemacht hatten, daß, vor allem am Darm der jüngeren Versuchstiere, beim Abziehen der Muscularis immer wieder Mikroläsionen auftraten, die die Versuchsergebnisse verfälschten bzw. die Versuchsdurchführung unmöglich machten.

Nach der Säuberung wurde der Darm sofort in die Diffusionskammer eingespannt und inkubiert. Die Versuche wurden in einem auf 38°C aufgeheizten Raum durchgeführt.

3. Die Diffusionskammer

Als geeignete Versuchsanordnung für die Untersuchung des aktiven Ionentransportes an der kurzgeschlossenen Schleimhaut erschien uns eine modifizierte Diffusionskammer nach Ussing und Zerahn (62).

Diese Diffusionskammer besteht aus zwei spiegelgleichen Plexiglasquadern, in welche jeweils zehn Halbzellen eingelassen sind. Beim Zusammenschrauben der beiden 'Kammerhälften' nach dem Aufspannen des Darmes liegen die zur Mitte gerichteten Öffnungen der Halbzellen exakt aufeinander, werden aber durch die eingespannte Colonwand (C) voneinander getrennt

und nach außen durch Silikondichtungen abgeschlossen. Auf diese Weise bildet jede Halbzelle ein isoliertes Zirkulationssystem, welches eine kontinuierliche Beseplung der Darmwand mit oxygeniertem Inkubationsmedium sicherstellt. Nach oben hat jedes einzelne Zirkulationssystem drei Offnungen; in zwei dieser Offnungen befinden sich die Agarbrücken (A)¹⁾, die die leitende Verbindung zwischen dem Inkubationsmedium und der Flussigkeit in den auf die Kammer aufgeschraubten Elektrodenhalterungen (Eh) darstellen. Die beiden inneren Elektrodenhalterungen dienen zur Aufnahme derjenigen Elektroden (Ep), die zur Messung der transmuralen Potentialdifferenz bestimmt sind; als leitendes Medium zwischen Elektrode und Agarbrücke wurde in diese Elektrodenhalterungen gesättigte KCl-Lösung gefüllt. Die zugehörigen Agarbrücken sind in der Weise schräg eingesetzt, daß sich die Brückenenden etwa in der Mitte des Colonausschnitts etwa 1 mm vom Gewebe entfernt befinden.

Die äußeren Elektrodenhalterungen nehmen die zur Einspeisung des Kurzschlußstroms dienenden Elektroden (Ek) auf. Die Agarbrücken werden ebenfalls schräg eingesetzt, um einen sicheren Kontakt mit dem Inkubationsmedium zu gewährleisten. Als leitendes

1) 4% iges Krebs-Henseleit-Puffer - Agar - Gemisch kochend in Silikonschläuchlein aufgezogen

Medium in der Halterung diente hier eine Krebs-Hen-seleit-Pufferlösung (s.Tab.5).

Die in die Elektrodenhalterungen eingefrästen Stufen dienten dazu, einen direkten Kontakt zwischen Elektroden und Agarbrücken und damit ein Abknicken der sehr empfindlichen Agarbrücken zu vermeiden. Über der dritten, der mittleren und zugleich größten Öffnung des Zirkulationssystems nach oben ist der sogenannte Kamin angebracht, der ebenfalls durch Silikondichtungen abgedichtet ist. Dieser Kamin diente:

- (1) zum Einbringen der Begasungsschläuche (B)
- (2) zum Einpipettieren des Inkubationsmediums sowie der Tracerlösung
- (3) zur Probenentnahme.

Bei manchen Versuchsgruppen wurde zusätzlich noch eine etwas kleinere, aber nach dem gleichen Prinzip aufgebaute Kammer verwendet.

Nach dem Einspannen der Colonwand zwischen die beiden Kammerhälften (fünf Halbzellsysteme wurden mit Colon ascendens bespannt, die anderen fünf mit Colon descendens) wurden über den Kamin in jedes Zirkulationssystem 10 ml Inkubationsmedium (Puffer s.Tab.4) einpipettiert und sofort mit Karbogen (95% O_2 , 5% CO_2) begast, wobei dieses vorher in einer Gaswaschflasche (38°C) mit Wasserdampf gesättigt wurde.

Dann wurden die Elektrodenhalterungen mit dem entsprechenden Medium gefüllt und die Elektroden einge-

Tabelle 4

Inkubations-Puffer¹⁾

NaCl	90 mM	Na ₂ HPO ₄	2 mM
Na-Acetat	15 mM	KCl	5 mM
Na-Propionat	10 mM	MgCl	2 mM
Na-Butyrat	10 mM	CaCl	2 mM
NaHCO ₃	25 mM	Glucose	5 mM

Tabelle 5

Krebs-Henseleit-Puffer

NaCl - Lösung	0,90 %	100 Teile
KCl - Lösung	1,15 %	4 Teile
CaCl ₂ - Lösung	0,11 mM	3 Teile
KH ₂ PO ₄ - Lösung	2,11 %	1 Teil
MgSO ₄ x H ₂ O - Lösung	3,82 %	1 Teil
NaHCO ₃ - Lösung	1,30 %	21 Teile

-
- 1) Der Puffer wurde vor Gebrauch mit Karbogen (95% O₂, 5% CO₂) begast und auf pH 7,4 eingestellt.

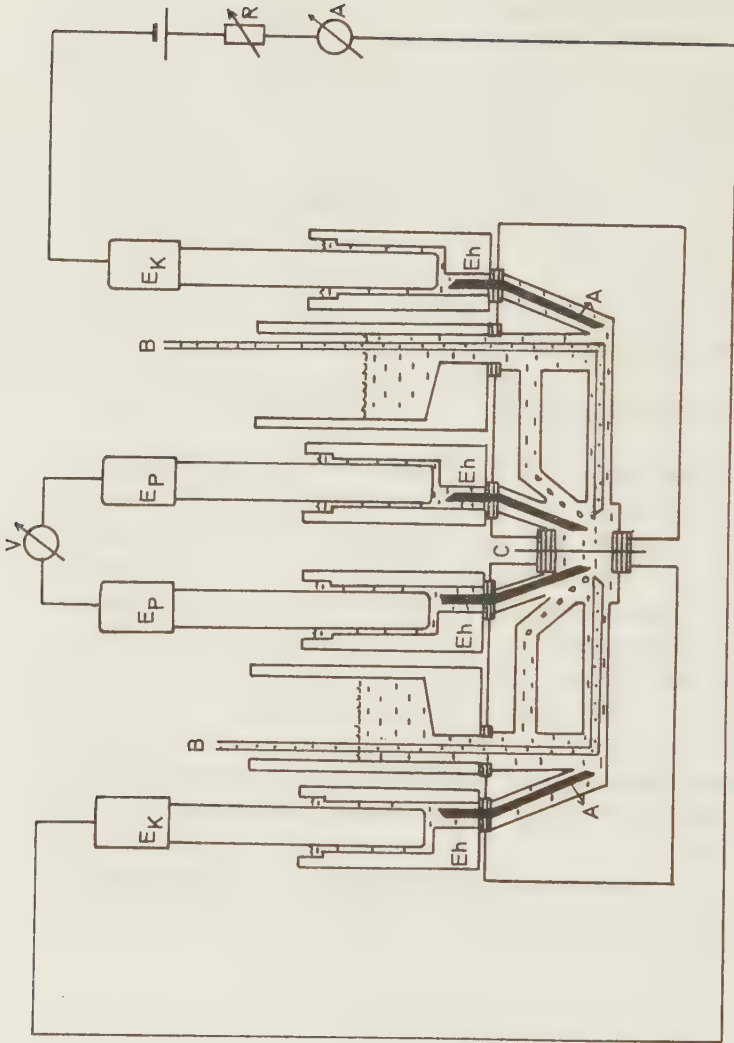


Abb. 1: Halbschematischer Querschnitt durch die Diffusionskammer

setzt.

4. Potentialmessung und Kurzschlußstromtechnik (s.Abb.1)

Das transmurale Potential wurde mit Kalomelelektrodenpaaren¹⁾, deren Eigenpotential nicht über 0,2 mV lag, abgegriffen. Gemessen wurde es mit einem Voltmeter²⁾ (Eingangswiderstand 1 M Ω), welches an einen Schreiber angeschlossen war, der den Potentialverlauf kontinuierlich aufzeichnete. Vor Versuchsbeginn wurden die Elektrodenpaare mindestens zwei Stunden in gesättigter KCl-Lösung adaptiert. Nach dem Einspannen der Colonwand in die Kammer wurde sofort mit der Potentialmessung begonnen.

Genau 45 Minuten später wurde in entgegengesetzter Richtung über Ag/AgCl-Elektroden¹⁾ der Kurzschlußstrom eingespeist, um das Potential auf Null zu kompensieren. Als Stromquelle diente eine Anodenbatterie³⁾. Die Stromstärke wurde über mehrere in Reihe

-
- 1) Standard Kalomel Bezugselektroden Typ 303
Standard Ag/AgCl Bezugselektroden Typ 373
Dr.W.Ingold, Frankfurt
 - 2) Watanabe Multicorder (MC 642-3 und MC 641),
Hugo Sachs Elektronik KG, Hugstetten-Merck
 - 3) Varta 295 Trockenbatterie 120 W

geschaltete verstellbare Widerstände ¹⁾ reguliert und vermittels eines Mikroamperemeters ²⁾ gemessen. In fünfzehnminütigem Abstand wurde der Kurzschlußstrom für ca. fünf Sekunden ausgeschaltet, um die Höhe des Potentials aufzuzeichnen.

5. Die Bestimmung der Ionenfluxe

Zur Bestimmung der Nettofluxe von Natrium und Chlorid über die Colonwand wurden zuerst mit Hilfe von radioaktivem ^{22}Na ³⁾ und ^{36}Cl ³⁾ die unidirektionalen Fluxe ermittelt. Die beiden Tracer waren zu diesem Zweck in einer Aktivität von 10 $\mu\text{Ci/ml}$ in Krebs-Henseleit-Puffer gelöst.

Die zehn Halbzellensysteme der Diffusionskammer waren von 1 bis 10 durchnummeriert. Zwischen die ersten fünf Kammersysteme war die Wand des Colon ascendens eingespannt, zwischen die zweiten fünf die des Colon descendens. Nach einer Vorinkubation von

-
- 1) 10 M Ω Potentiometer, log. und linear; Dr. Bürklin, München
 - 2) Hioki Electric Works Ltd. 100uA R-65, 250 uA, 500 uA, 1000 uA
 - 3) Amersham Buchler GmbH & KG, Braunschweig, Radiochemical Center, Amersham

etwa 50 Minuten, kurz nach Einschalten des Kurzschlußstroms, wurde 1 ml der mit ^{22}Na markierten Lösung im Halbzellsystem Nr.1 zu dem Inkubationsmedium auf der mucösen Seite des Colon ascendens, im Halbzellsystem Nr.2 zu dem Inkubationsmedium auf der serösen Seite hinzupipettiert. In die Kammersysteme Nr.3 und 4 wurden entsprechend jeweils 0,5 ml der mit ^{36}Cl markierten Lösung hinzugegeben. Halbzellsystem Nr.5 diente lediglich der Potentialmessung. Mit den restlichen 5 Halbzellsystemen wurde in analoger Weise verfahren. In die den radioaktiv markierten Halbzellen gegenüberliegenden nicht markierten Halbzellen wurde jeweils die entsprechende Menge inaktiven Krebs-Henseleit-Puffers gegeben, um ein hydrostatisches und ein Konzentrations-Gefälle zwischen den Halbzellen zu vermeiden.

Die Probenahme erfolgte dreimal in 1/2stündigem Abstand.

Für die Aktivitätsbestimmung des ^{22}Na in den Proben wurden jeweils 0,5 ml in ein Reagenzglas überführt, und im Gamma-Zähler¹⁾ gemessen.

Für die Aktivitätsbestimmung des ^{36}Cl wurden jeweils 0,5 ml in Szintillationsfläschchen überführt, mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit²⁾ vermischt, und die Aktivität im Szintillationsspektrome-

1) Packard

2) Unisolve (Koch-Light-Laboratories Ltd.,
Colnbrook Bucks, England)

ter¹⁾ gemessen.

Eine Quenchkorrektur war überflüssig, da der Quencheffekt der Proben konstant war.

6. Berechnung der Ergebnisse

a) Die unidirektionalen Fluxe wurden nach folgender Formel errechnet:

$$F = \frac{M \cdot A_1}{A_2 \cdot Fl}$$

F = unidirektionaler Flux ($\mu\text{Äq} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)

M = in einer Halbzelle vorhandene Menge des betreffenden Ions (Na oder Cl) ($\mu\text{Äq}$)

A₁ = Radioaktivität ($\text{Ipm} \cdot \text{ml}^{-1}$) der bei Versuchsbeginn nicht markierten Halbzellenflüssigkeit

A₂ = Radioaktivität ($\text{Ipm} \cdot \text{ml}^{-1}$) der bei Versuchsbeginn markierten Halbzellenflüssigkeit

Fl = Diffusionsfläche (cm^2)

Aus der Differenz der unidirektionalen Fluxe wurde dann der Nettoflux ermittelt.

$$F_n = F_{ms} - F_{sm}$$

1) Packard Tricarb Scintillation Spectrometer,
Modell 3385

F_n = Nettoflux

F_{ms} = unidirektionaler mucoseröser Flux

F_{sm} = unidirektionaler seromucöser Flux

- b) Zur Ermittlung des Ionenäquivalents des Kurzschlußstroms diene folgende Formel:

$$KSS = \frac{I \cdot 3600}{F \cdot Fl}$$

KSS = Kurzschlußstrom ($\mu\text{Äq} \cdot \text{n}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)

I = Kurzschlußstrom in A

F = Faraday'sche Konstante (96494 Coulomb)

Fl = Diffusionsfläche (cm^2)

7. Statistik

Die Ergebnisse werden als Mittelwert mit dem zugehörigen Standardfehler angegeben.

Die Signifikanzprüfungen wurden mit Hilfe des zweiseitigen Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

n = Anzahl der Tiere

IV. E R G E B N I S S E

Im folgenden werden die für die jeweiligen Versuchsgruppen erhaltenen Ergebnisse zunächst einzeln besprochen. Anschließend findet eine vergleichende Betrachtung der altersabhängigen und fütterungsbedingten Unterschiede statt.

Der Einfachheit halber wurden bei der Darstellung der Fluxes die Ergebnisse der zweiten und dritten halben Stunde zusammengefaßt. Dies konnte bedenkenlos geschehen, da die Werte kaum differierten. Die Werte der ersten halben Stunde wurden in der Darstellung vernachlässigt, da während dieses Zeitabschnittes noch keine 'steady-state'-Bedingungen herrschten. Der Kurzschlußstrom wird bei den elektrophysiologischen Ergebnissen in $\mu A \cdot cm^{-2}$ angegeben; in den die Ionenfluxe enthaltenden Abbildungen wird zum besseren Vergleich das Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms ($\mu Aq \cdot h^{-1} \cdot cm^{-2}$) wiedergegeben.

1. Gruppe 'Milchlämmer I' (Alter: 4-5 Tage)

a) Elektrophysiologische Werte (s. Abb. 2)

aa) Potentialdifferenz

Die über die Wand des Colon ascendens hinweg bestehende Potentialdifferenz blieb während des Versuchs relativ konstant in einer Hö-

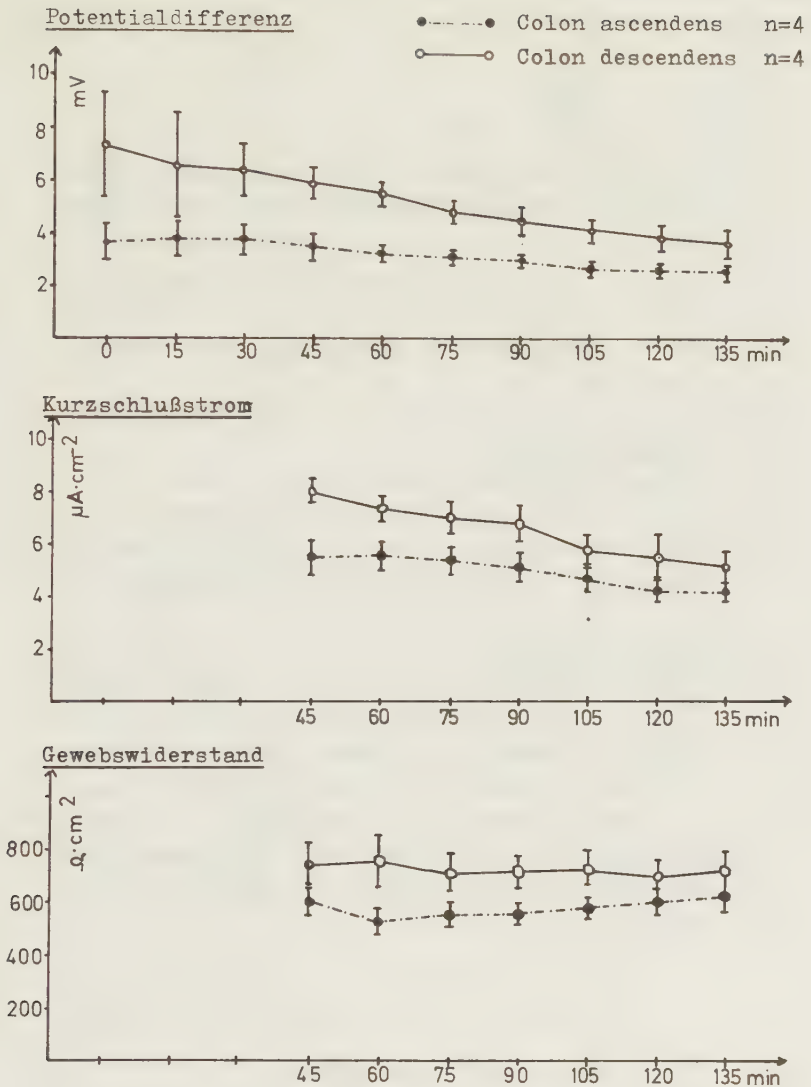


Abb.2: Transmurale Potentialdifferenz, Kurzschlußstrom und Gewebswiderstand an Colon ascendens und descendens der Gruppe 'Milchlämmer I'

he von etwa 3-4 mV.

Die über die Wand des Colon descendens hinweg bestehende Potentialdifferenz war höher und fiel während des Versuchs allmählich ab. Von der 35. Minute bis zur 120. Minute unterschieden sich die Potentiale der beiden verschiedenen Darmabschnitte signifikant voneinander ($p < 0,05$).

ab) Kurzschlußstrom

Auch der Kurzschlußstrom war am Colon descendens etwas höher als am Colon ascendens.

Die Unterschiede zwischen beiden Darmabschnitten waren allerdings nicht signifikant.

ac) Gewebswiderstand

Der Gewebswiderstand bewegte sich am Colon ascendens in einer Höhe von etwa $600 \Omega \cdot \text{cm}^2$, am Colon descendens in einer Höhe von etwa $700 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Diese Werte blieben während der ganzen Versuchsdauer in etwa konstant. Wie beim Kurzschlußstrom konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

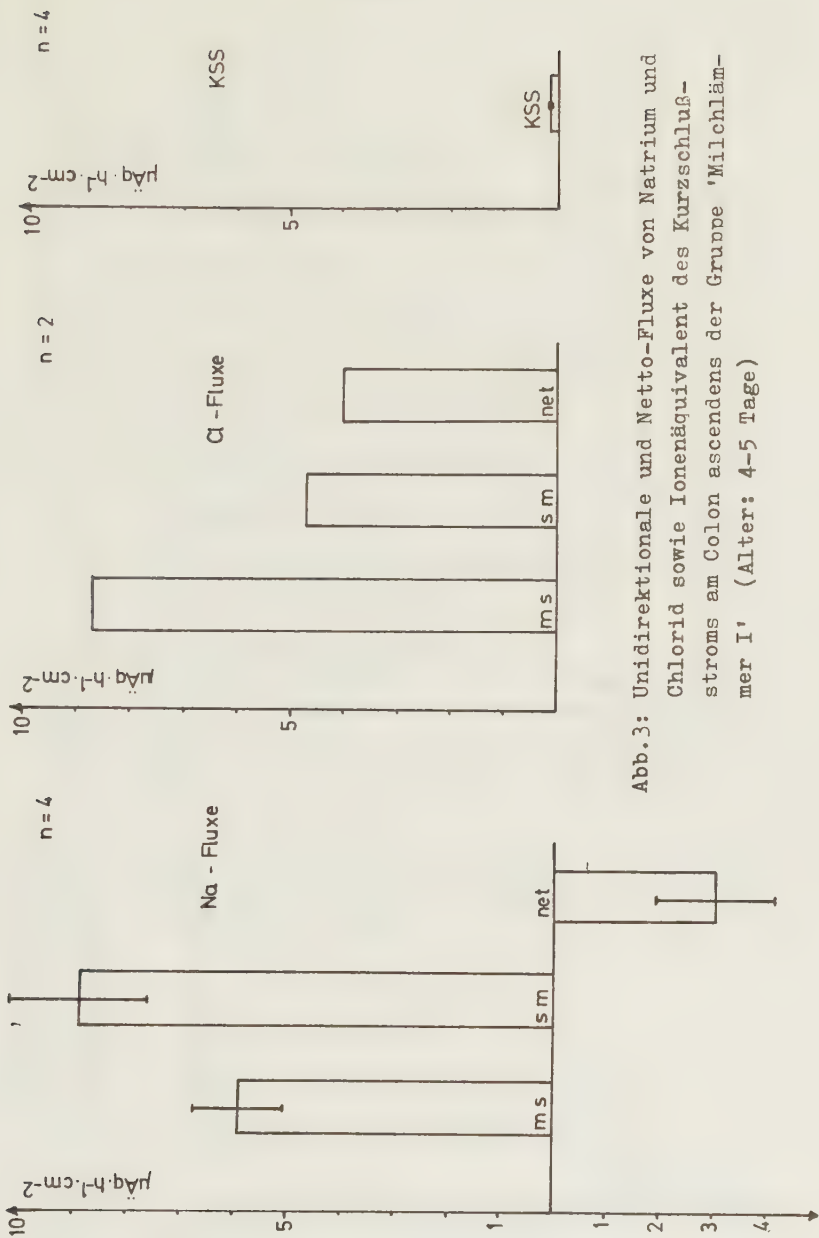


Abb.3: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon ascendens der Gruppe 'Milchlämer I' (Alter: 4-5 Tage)

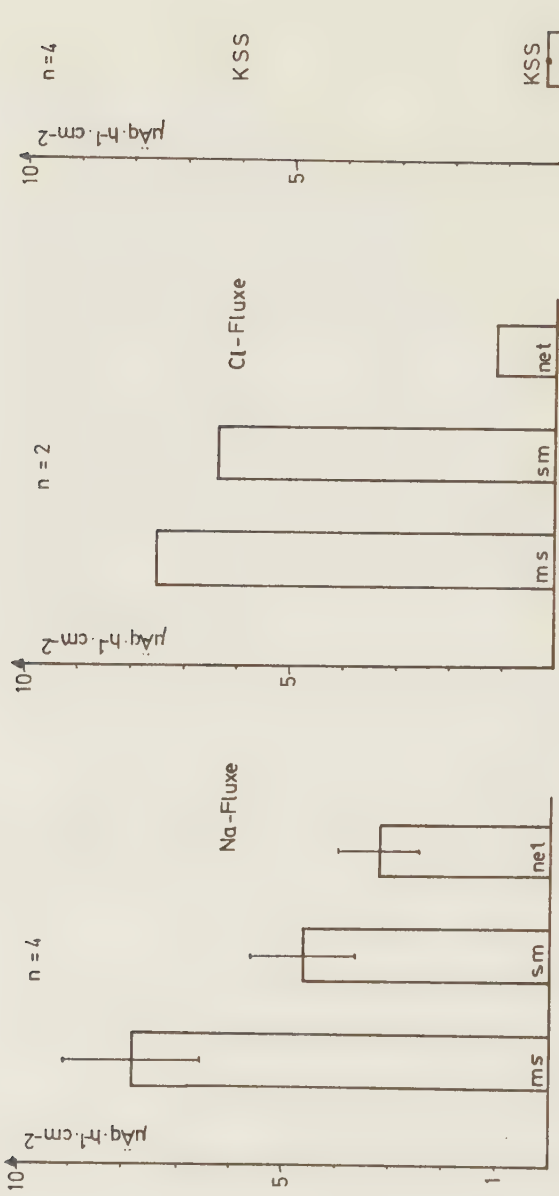


Abb.4: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon descendens der Gruppe 'Milchlämmer I', (Alter: 4-5 Tage)

b) Natrium- und Chloridtransport

ba) Colon ascendens (s.Abb.3)

Als einzige Versuchsgruppe zeigte die Gruppe 'Milchlämmer I' am Colon ascendens einen von der serösen zur mucösen Seite gerichteten Nettonatriumtransport, wobei der unidirektionale mucoseröse Flux in einer den anderen Versuchsgruppen adäquaten Höhe lag, der unidirektionale seromucöse Flux dagegen signifikant höher war als bei allen anderen Gruppen ($p < 0,005$). Der Nettochloridtransport dagegen war mucoserös gerichtet und entsprach in seiner Höhe in etwa dem unidirektionalen seromucösen Flux.

bb) Colon descendens (s.Abb.4)

Am Colon descendens waren sowohl der Netto - natrium- als auch der Nettochloridtransport mucoserös gerichtet. Dabei war der aktive Natriumtransport etwa dreimal so hoch wie der aktive Chloridtransport.

An beiden Colonabschnitte kann der Kurzschluß - strom nicht aus den Nettofluxen dieser beiden Ionen allein erklärt werden.

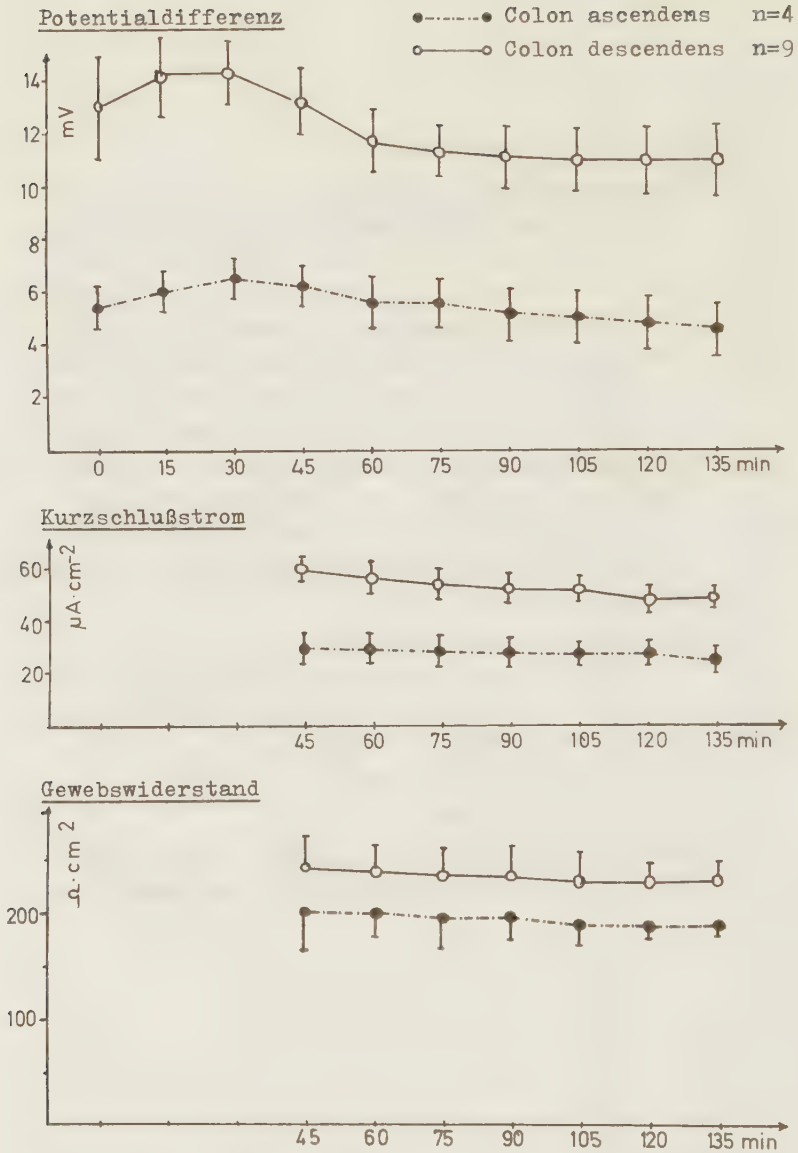


Abb.5: Transmurale Potentialdifferenz, Kurzschlußstrom und Gewebswiderstand an Colon ascendens und descendens der Gruppe 'Milchlämmer II'

2. Gruppe 'Milchlämmer II' (Alter: 3-4 Wochen)

a) Elektrophysiologische Werte (s. Abb. 5)

aa) Potentialdifferenz

Die Werte für die Potentialdifferenzen waren bei beiden Darmabschnitten relativ stabil. Dabei übertrafen die Werte des Colon descendens diejenigen des Colon ascendens um etwa das Doppelte ($p < 0,01$).

ab) Kurzschlußstrom

Die am Colon ascendens gemessenen Kurzschlußstromwerte waren in etwa konstant und bewegten sich in einer Höhe von ca. $28 \mu A \cdot cm^{-2}$. Am Colon descendens fiel der Kurzschlußstrom ab, war jedoch etwa zweimal so hoch wie am Colon ascendens.

Der Unterschied zwischen den an beiden Darmabschnitten gemessenen Werten war signifikant ($p < 0,01$).

ac) Gewebswiderstand

Am Colon ascendens betrug der elektrische Gewebswiderstand etwa $200 \Omega \cdot cm^2$, am Colon

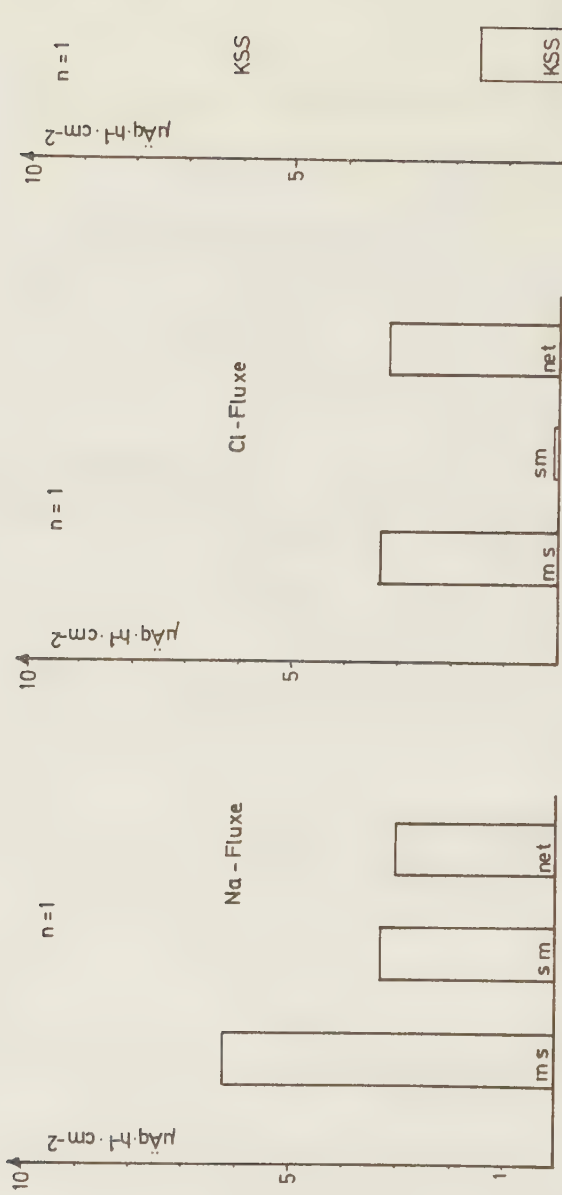


Abb.6: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon ascendens der Gruppe 'Milchlämmer II' (Alter: 3-4 Wochen)

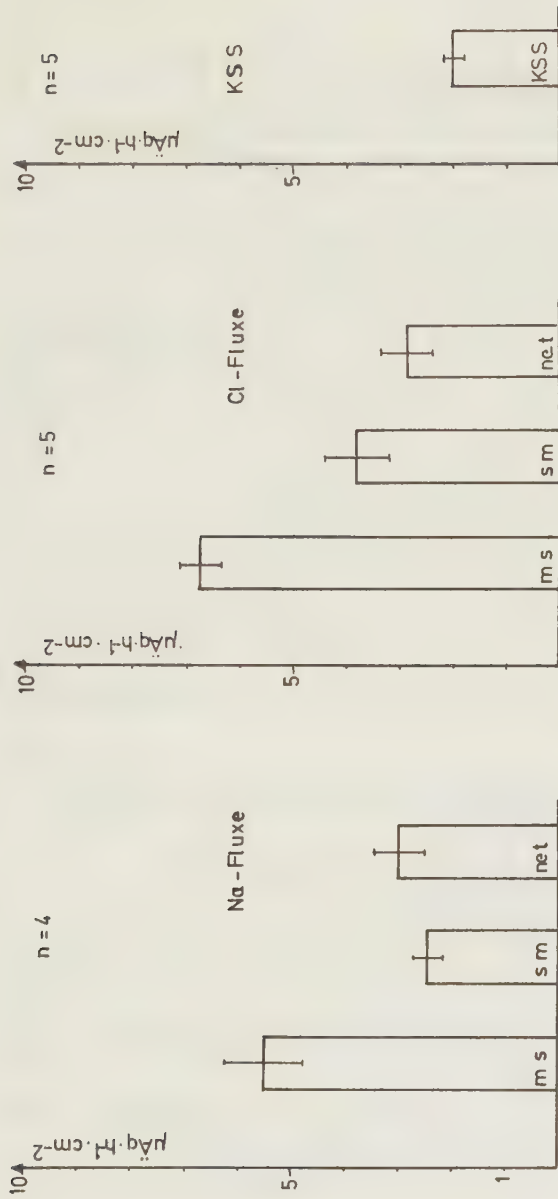


Abb.7: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon descendens der Gruppe 'Milchlämmer II' (Alter: 3-4 Wochen)

descendens etwa $230 \mu \cdot \text{cm}^2$.

Die Unterschiede zwischen beiden Darmabschnitten waren nicht signifikant.

b) Natrium- und Chloridtransport

ba) Colon ascendens (s.Abb.6)

Da an diesem Darmabschnitt aus versuchstechnischen Gründen nur bei einem Tier Fluxmessungen möglich waren, haben wir diese Werte zwar abgebildet, verzichten aber auf eine nähere Beurteilung.

bb) Colon descendens (s.Abb.7)

Am Colon descendens lagen bei den 3bis 4 Wochen alten Milchlämmern die unidirektionalen Chloridfluxe zwar signifikant ($p < 0,05$) höher als die unidirektionalen Natriumfluxe, die Nettofluxe jedoch entsprachen sich; der Kurzschlußstrom war niedriger als der Nettonatriumflux.

3. Gruppe 'Milchlämmer III' (Alter 9-10 Wochen)

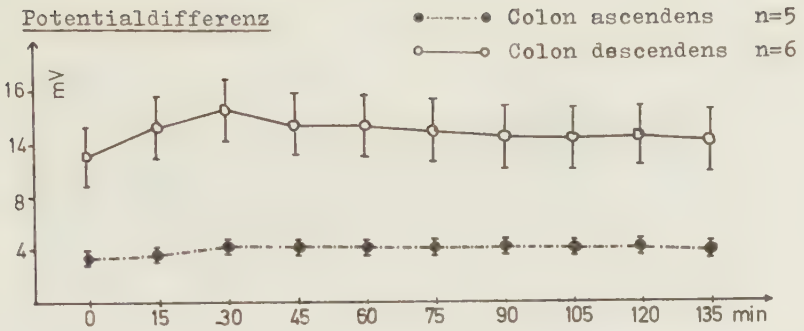
a) Elektrophysiologische Werte (s.Abb.8)

aa) Potentialdifferenz

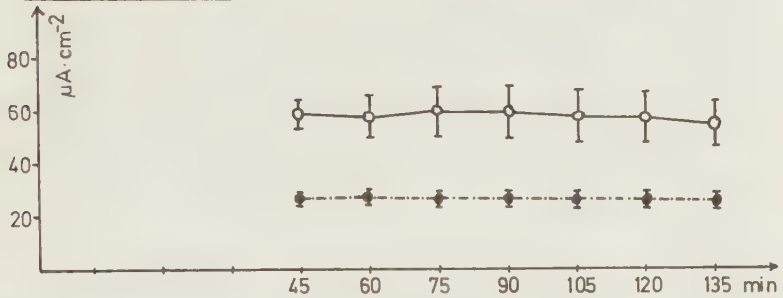
Die über die Wand des Colon ascendens hinweg bestehende Potentialdifferenz betrug gleichbleibend ungefähr 4 mV.

Am Colon descendens waren die Werte etwa dreimal so hoch ($p < 0,01$).

Potentialdifferenz



Kurzschlußstrom



Gewebswiderstand

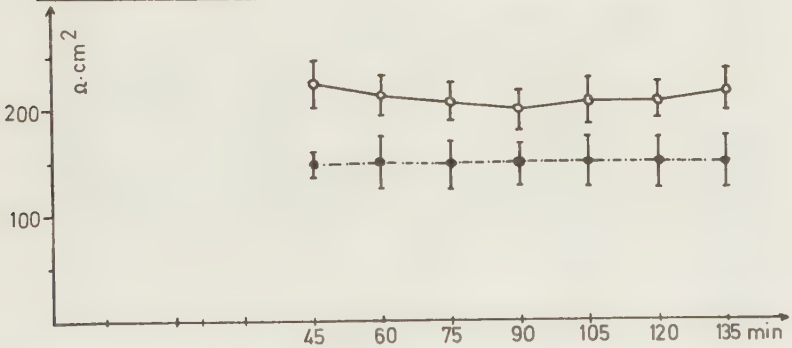


Abb.8: Transmurale Potentialdifferenz, Kurzschlußstrom und Gewebswiderstand an Colon ascendens und descendens der Gruppe 'Milchlämmer III'

ab) Kurzschlußstrom

Während der ganzen Versuchsdauer blieb der Kurzschlußstrom an beiden Darmabschnitten konstant. Die Werte bewegten sich am Colon ascendens auf einem Niveau um $27 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$, am Colon descendens um $60 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$.

Der Unterschied war signifikant ($p < 0,005$).

ac) Gewebswiderstand

Der Gewebswiderstand lag am Colon ascendens sehr konstant bei $150 \Omega\cdot\text{cm}^2$, am Colon descendens mit leichten Abweichungen bei durchschnittlich $210 \Omega\cdot\text{cm}^2$, wobei der Unterschied zwischen beiden Darmabschnitten nicht signifikant war.

b) Natrium- und Chloridtransport

ba) Colon ascendens (s. Abb. 9)

Am Colon ascendens lagen beide unidirektionalen Chloridfluxe höher als die entsprechenden Natriumfluxe - bei den seromucösen Fluxen war der Unterschied signifikant ($p < 0,01$) -, während bei den Nettotransportraten diejenige für

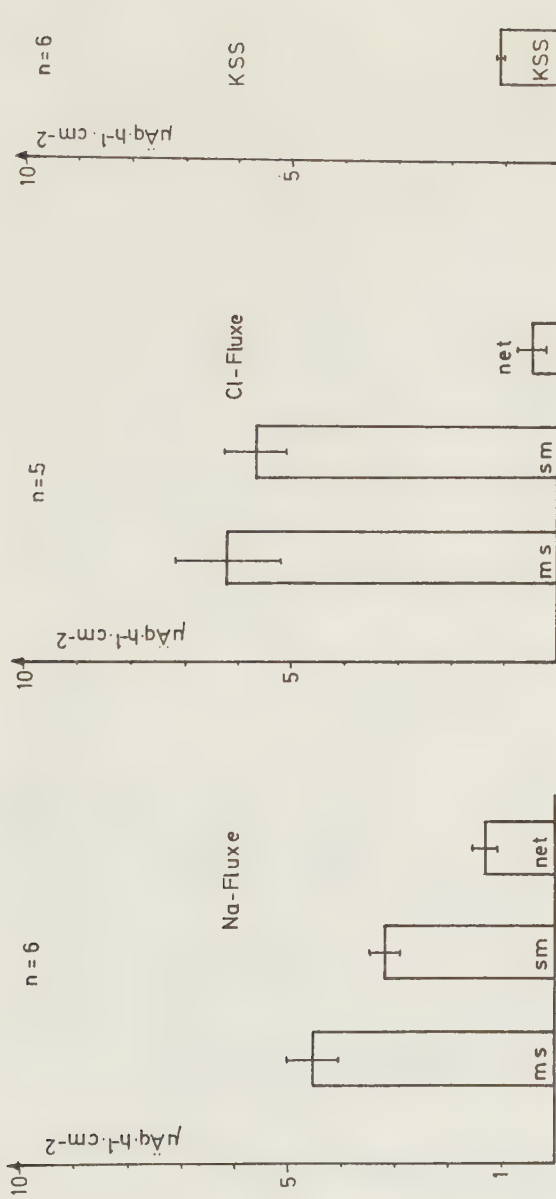


Abb.9: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon ascendens der Gruppe 'Milchlämmer III' (Alter: 9-10 Wochen)

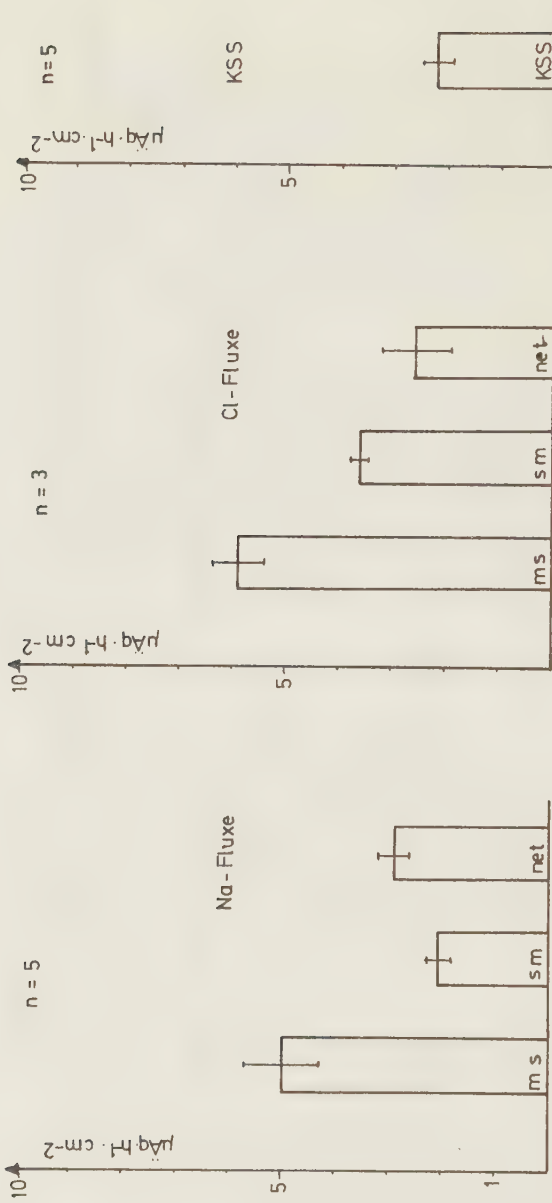


Abb.10: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon descendens der Gruppe 'Milchlämmer III' (Alter: 9-10 Wochen)

Natrium signifikant höher war ($p < 0,05$). Das Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms entsprach ungefähr dem Nettonatriumtransport.

bb) Colon descendens (s. Abb. 10)

Wie am Colon ascendens lagen auch am Colon descendens die unidirektionalen Chloridfluxe höher als die entsprechenden Natriumfluxe; die Nettofluxe dagegen bewegten sich etwa in der gleichen Höhe. Für beide Ionen lagen die seromucösen Fluxe signifikant ($p < 0,05$) unter, die Nettotransportraten signifikant über ($p < 0,05$) den entsprechenden Werten am Colon ascendens, während sich die unidirektionalen mucoserösen Fluxe stark glichen.

Der Kurzschlußstrom war vom Nettonatriumflux nicht signifikant verschieden.

4. Gruppe 'HK-Lämmer I' (Alter 9-10 Wochen)

a) Elektrophysiologische Werte (s. Abb. 11)

aa) Potentialdifferenz

Am Colon ascendens stieg das Potential während der ersten Stunde von 2,5 mV auf 4,0 mV an und blieb bis zum Versuchsende in dieser Höhe. Am Colon descendens nahm die Potentialdifferenz während der ersten 30 Minuten von etwa 15 mV auf 22 mV zu und fiel anschließend bis zur 135. Minute allmählich auf 20 mV ab. Die Potentiale waren auch bei dieser Gruppe relativ stabil.

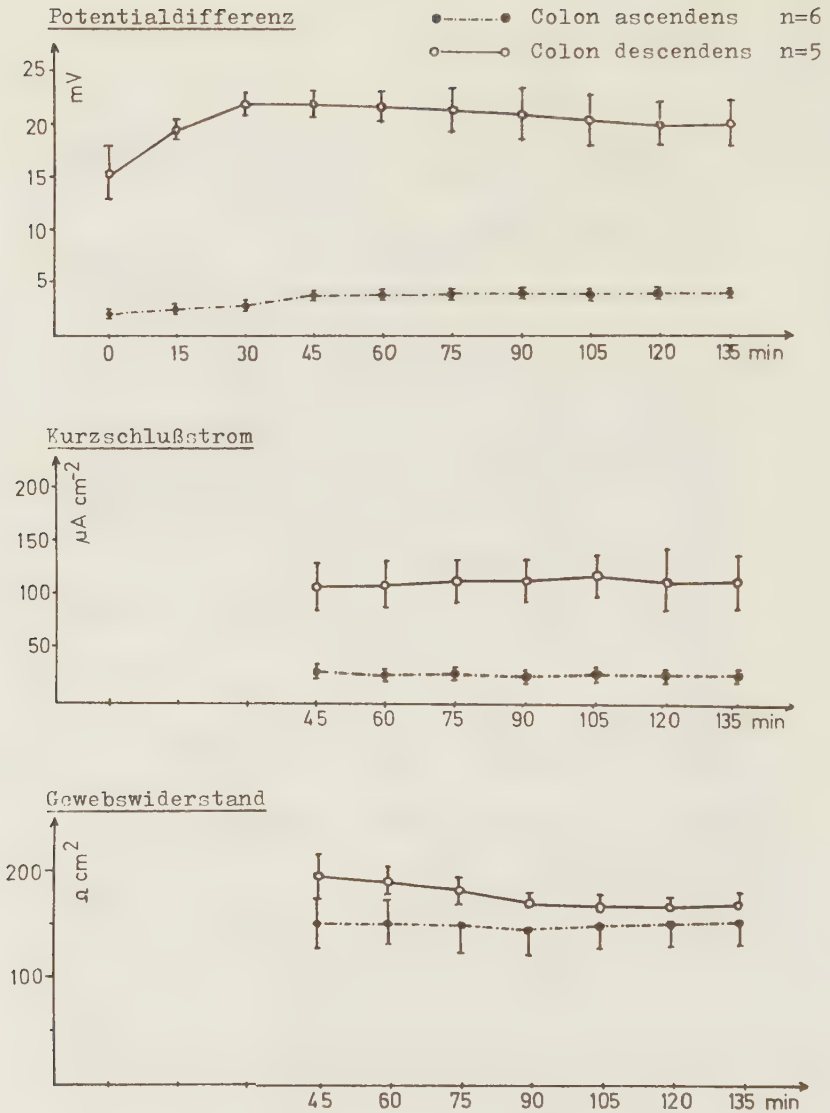


Abb.11: Transmurale Potentialdifferenz, Kuerzschlußstrom und Gewebswiderstand an Colon ascendens und descendens der Gruppe 'HK-Lämmer I'

Der Unterschied zwischen beiden Darmabschnitten war signifikant ($p < 0,001$).

ab) Kurzschlußstrom

Auch die Kurzschlußstromwerte waren bei beiden Darmabschnitten während der gesamten Versuchsdauer recht stabil. Durch die Wand des Colon ascendens floß ein Kurzschlußstrom von ca. $30 \mu\text{A} \cdot \text{cm}^{-2}$, durch diejenige des Colon descendens ein signifikant höherer Kurzschlußstrom von etwa $120 \mu\text{A} \cdot \text{cm}^{-2}$ ($p < 0,01$).

ac) Gewebswiderstand

Während der Gewebswiderstand am Colon ascendens über die Versuchsdauer konstant bei etwa $150 \Omega \cdot \text{cm}^2$ blieb, betrug er am Colon descendens etwa $170 \Omega \cdot \text{cm}^2$. Signifikante Unterschiede traten nicht auf.

b) Natrium- und Chloridtransport

ba) Colon ascendens (s. Abb. 12)

Im Gegensatz zu den unidirektionalen seromucösen Fluxen von Natrium und Chlorid, die sich in etwa entsprachen, war der unidirektionale mucoserös gerichtete Chloridflux signifikant ($p < 0,05$) höher als der mucoseröse Natriumflux. Auch der Nettoflux für Chlorid war mehr als doppelt so hoch wie der entsprechende Wert für Natrium. Das Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms war vom Nettonatriumtransport nicht signifikant verschieden.

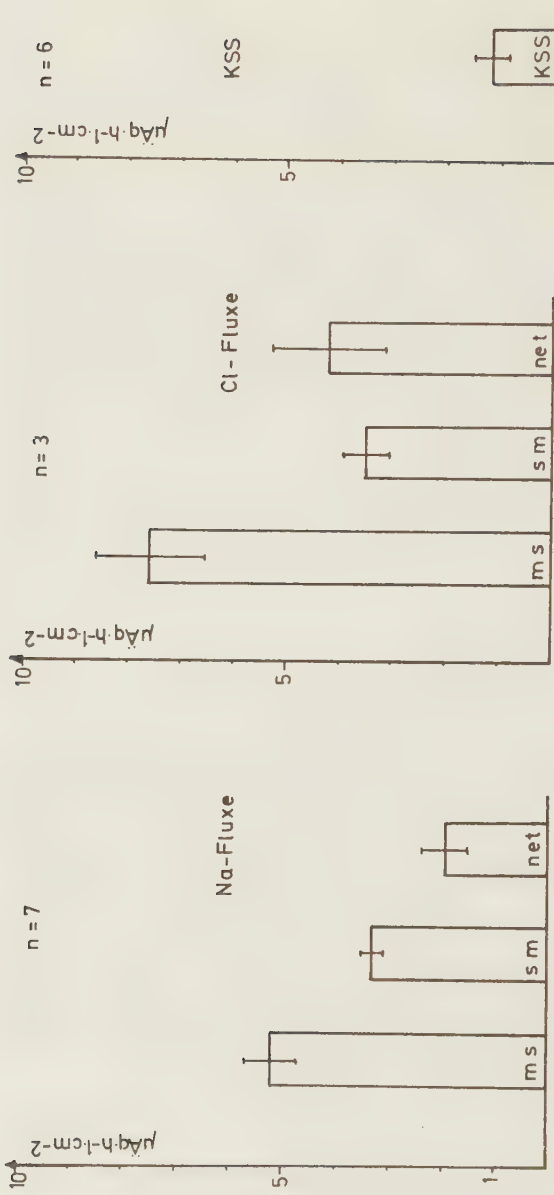


Abb.12: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon ascendens der Gruppe 'Heu-Kraftfutter-Lämmer I' (Alter: 9-10 Wochen)

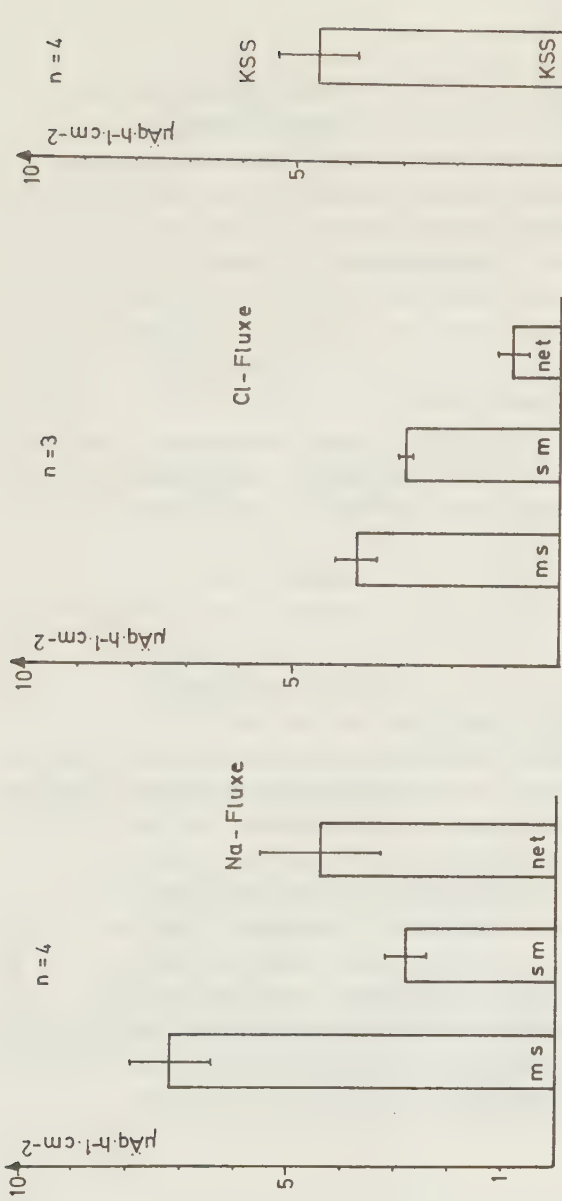


Abb.13: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon descendens der Gruppe 'Heu-Kraftfutter-Lämmer I' (Alter: 9-10 Wochen)

bb) Colon descendens (s.Abb.13)

Auch am Colon descendens ähnelten sich die seromucösen Natriumfluxe und Chloridfluxe sehr und lagen auch in etwa in der gleichen Höhe wie die korrespondierenden Werte am Colon ascendens. Im Gegensatz zu diesem wurden jedoch am Colon descendens ein signifikant höherer ($p < 0,02$) mucoseröser Natriumflux und auch ein signifikant ($p < 0,05$) größerer Nettonatriumflux ermittelt.

Die Nettonatriumflux war auch am Colon descendens nicht signifikant vom Kurzschlußstrom verschieden.

5. Gruppe 'HK-Lämmer II' (Alter: 4-5 Monate)

a) Elektrophysiologische Werte (s.Abb.14)

aa) Potentialdifferenz

Nach einem leichten Anstieg um 0,5mV während der ersten 30 Minuten blieb das Potential an der Wand des Colon ascendens bis zu Versuchsende stabil (etwa 2,7 mV).

Die Potentialkurve des Colon descendens zeigte dagegen während der ersten 45 Minuten einen relativ steilen Anstieg von 9mV auf fast 14 mV und ab der 45. Minute bis zu 135. Minute einen flacheren Abstieg auf 10 mV, wobei diese Werte signifikant höher waren als die für das Colon ascendens ermittelten ($p < 0,002$).

ab) Kurzschlußstrom

Durch die Wand des Colon ascendens floß ein konstanter Kurzschlußstrom von ca. $16 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$, wogegen bei dem signifikant höheren ($p < 0,002$) Kurzschlußstrom am Colon descendens während der Versuche ein linearer Abfall von $49 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ auf $39 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ zu verzeichnen war.

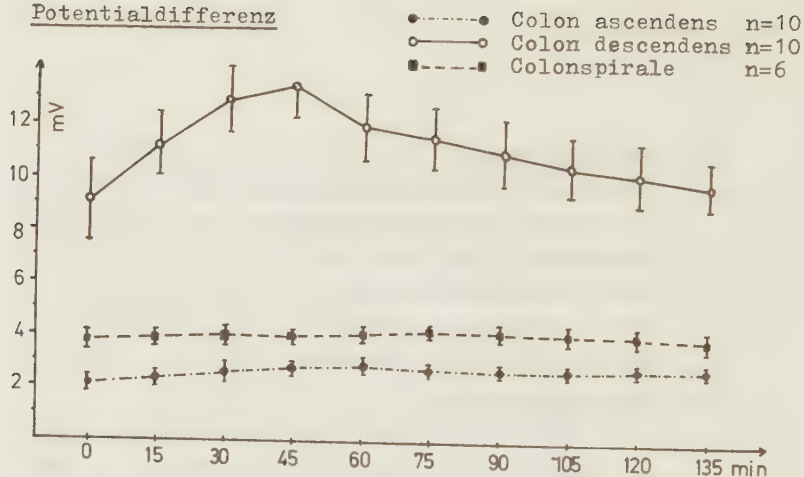
ac) Gewebswiderstand

Im Gegensatz zu allen anderen Versuchsgruppen unterschieden sich bei dieser Gruppe auch die Gewebswiderstände des Colon ascendens und descendens signifikant voneinander ($p < 0,002$), wobei sich die Werte beim Colon ascendens in einer Höhe von etwa $170 \Omega\cdot\text{cm}^2$, beim Colon descendens in einer Höhe von durchschnittlich $260 \Omega\cdot\text{cm}^2$ bewegten.

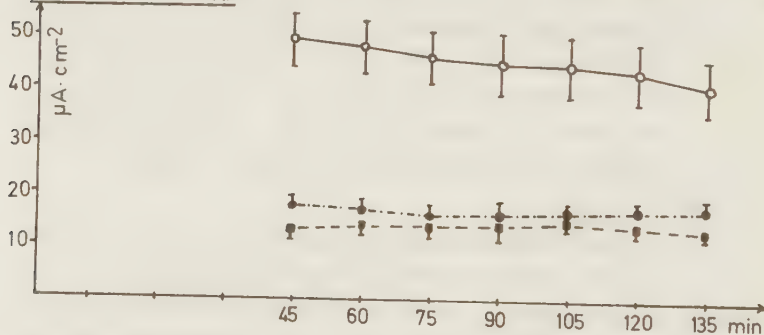
ad) Colonspirale

Zusätzlich wurden bei dieser Gruppe noch elektrophysiologische Untersuchungen an der Colonspirale (zweiter Gyrus centripetalis), also an einem Darmabschnitt, der etwa in der Mitte zwischen den beiden anderen liegt, durchgeführt. Dabei ergaben sich Werte, die bezüglich des Potentials (ca. $4,0 \text{ mV}$) nur geringfügig über, bezüglich des Kurzschlußstroms (um $14,5 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$) nur geringfügig unter den am Colon ascendens ermittelten lagen, von denjenigen des Colon descendens jedoch signifikant verschieden waren. ($p < 0,002$). Die bei etwa $290 \Omega\cdot\text{cm}^2$ liegenden Werte für den Gewebswider-

Potentialdifferenz



Kurzschlußstrom



Gewebswiderstand

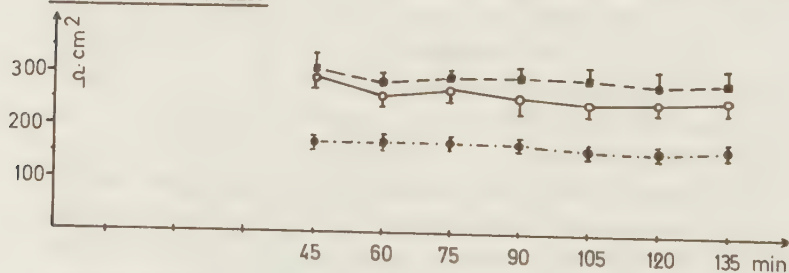


Abb.14: Transmurale Potentialdifferenz, Kurzschlußstrom und Gewebswiderstand an Colon ascendens und descendens der Gruppe 'HK-Lämmer II'

stand waren etwa so hoch wie die entsprechenden Werte am Colon descendens und unterschieden sich signifikant von den am Colon ascendens ermittelten.

b) Natrium- und Chloridfluxe

ba) Colon ascendens (s.Abb.15)

Bei dieser Gruppe wurden sowohl bei den unidirektionalen als auch bei den Nettofluxen für Chlorid ähnliche Werte wie für Natrium erhalten.

bb) Colon descendens (s.Abb.16)

Am Colon descendens wurden für Chlorid höhere unidirektionale Fluxe ($p < 0,005$) gemessen als für Natrium. Die Nettofluxe lagen dagegen annähernd in derselben Höhe, wobei die Nettotransportrate für Natrium ($p < 0,05$) und Chlorid nur etwa halb so groß waren wie die am Colon ascendens ermittelten Nettofluxe.

Im Gegensatz zum Colon ascendens, wo der Natriumtransport etwa das Siebenfache des Ionenäquivalents des Kurzschlußstroms betrug, waren am Colon descendens beide Werte ungefähr gleich.

bc) Colonspirale

Analog zu den zusätzlichen elektrophysiologischen Versuchen an der Colonspirale wurden bei fünf Tieren auch die Natriumfluxe an diesem Darmabschnitt ermittelt, wobei die erhaltenen Werte stark den am Colon descendens er-

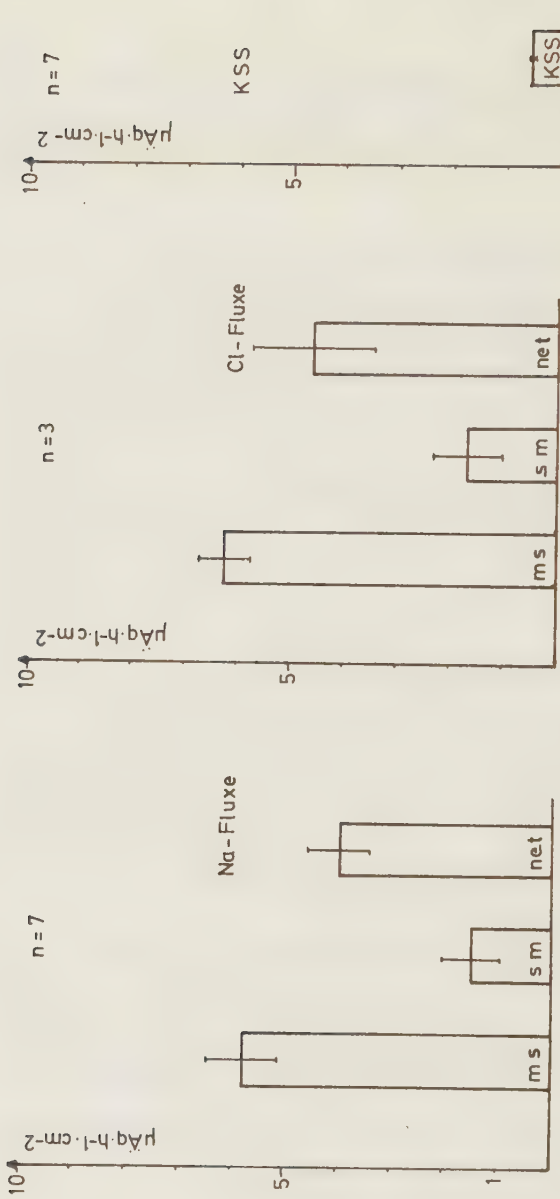


Abb.15: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon ascendens der Gruppe 'Heu-Kraftfutter-Lämmer I' (Alter: 4-5 Monate)

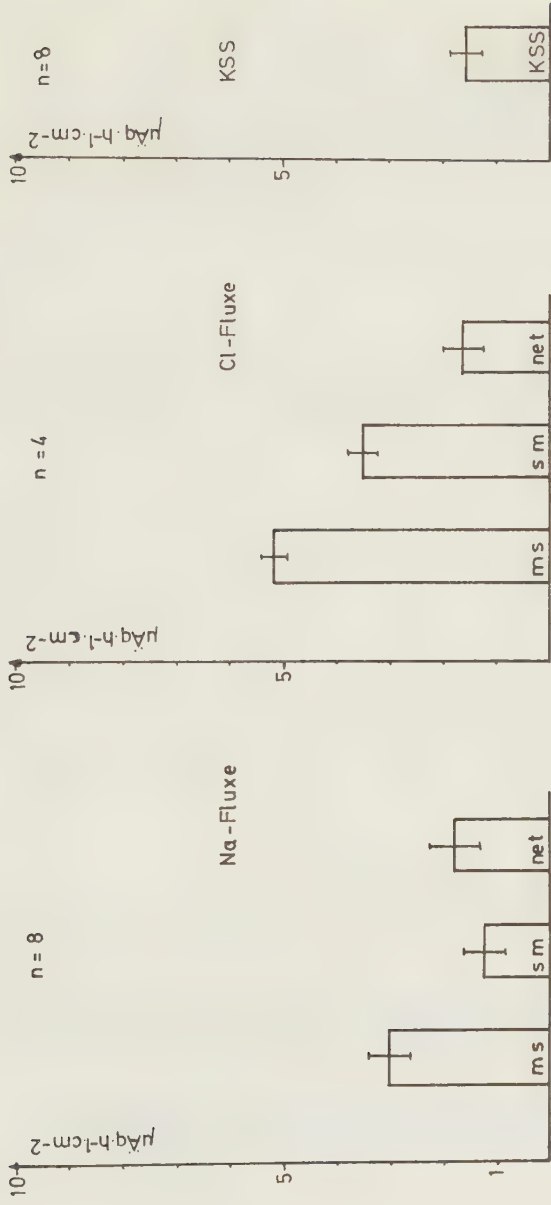


Abb.16: Unidirektionale und Netto-Fluxe von Natrium und Chlorid sowie Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms am Colon descendens der Gruppe 'Heu-Kraftfutter-Lämmer II' (Alter: 4-5 Monate)

mittelten ähnelten (mucoseröser Flux: 2,90, seromucöser Flux: 2,15, und Nettonatriumflux: $0,75 \mu\text{Äq} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$). Der Kurzschlußstrom entsprach einem Ionenäquivalent von $0,54 \mu\text{Äq} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ und war vom Nettonatriumtransport nicht signifikant verschieden.

6. Vergleichende Betrachtung der altersabhängigen und fütterungsbedingten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen

Bei der nun folgenden vergleichenden Betrachtung soll nur stichpunktartig auf die wichtigsten Gruppenunterschiede hingewiesen werden; Einzelheiten sind den Abschnitten IV 1.-5. und den Abbildungen zu entnehmen.

In den Abbildungen 17 bis 22 wurde auf die Darstellung der Standardfehler verzichtet, da sonst die Übersichtlichkeit verlorengegangen wäre; sie sind in den Abbildungen 2,5,8,11, und 14 angegeben.

a) Elektrophysiologische Parameter

aa) Colon ascendens (s. Abb. 17, 18, 19)

Die bedeutendsten Veränderungen am Colon ascendens finden während der ersten drei bis vier Lebenswochen statt. In dieser Zeitspanne sinkt der Gewebswiderstand (Abb. 19) auf ein Drittel seines ursprünglichen Wertes ab ($p < 0,01$) und ändert sich in den folgenden Monaten nur noch

- | | | |
|---------|------------------|--------|
| ○·····○ | 'M - Lämmer I' | n = 4 |
| ●·····● | 'M - Lämmer II' | n = 4 |
| ▲·····▲ | 'M - Lämmer III' | n = 6 |
| ■·····■ | 'HK- Lämmer I' | n = 8 |
| □·····□ | 'HK- Lämmer II' | n = 10 |

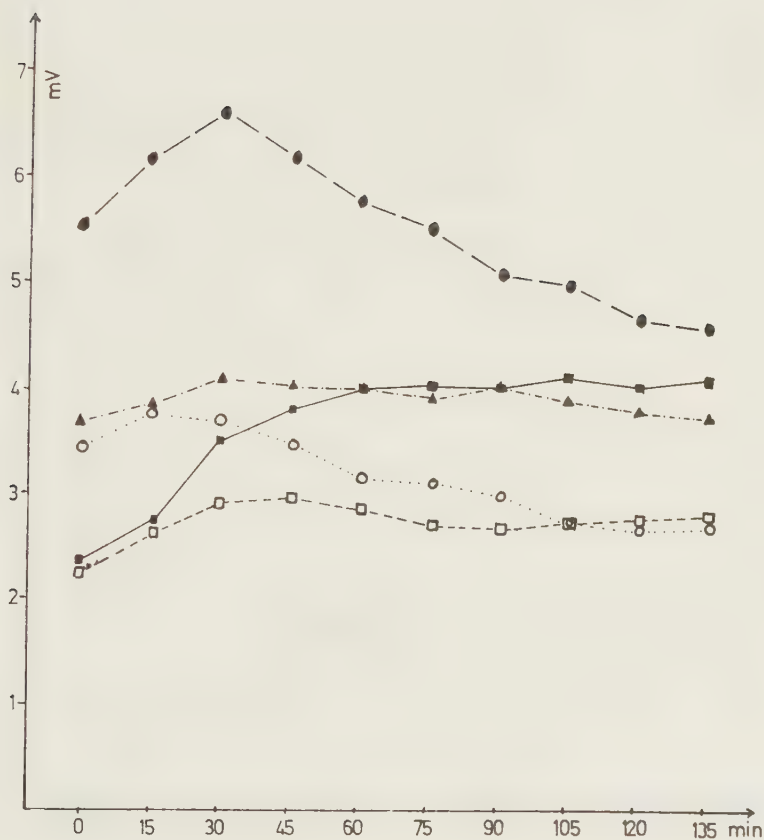


Abb. 17: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede des transmuralen Potentials am Colon ascendens

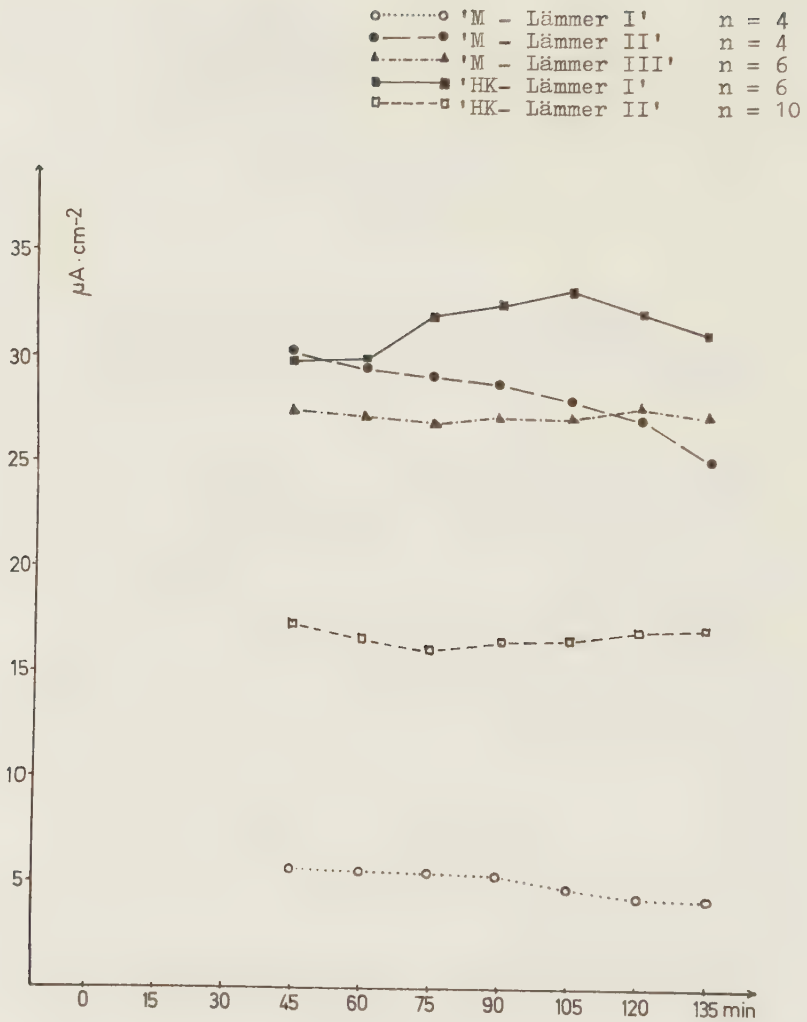


Abb.18: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede des Kurzschlußstroms am Colon ascendens

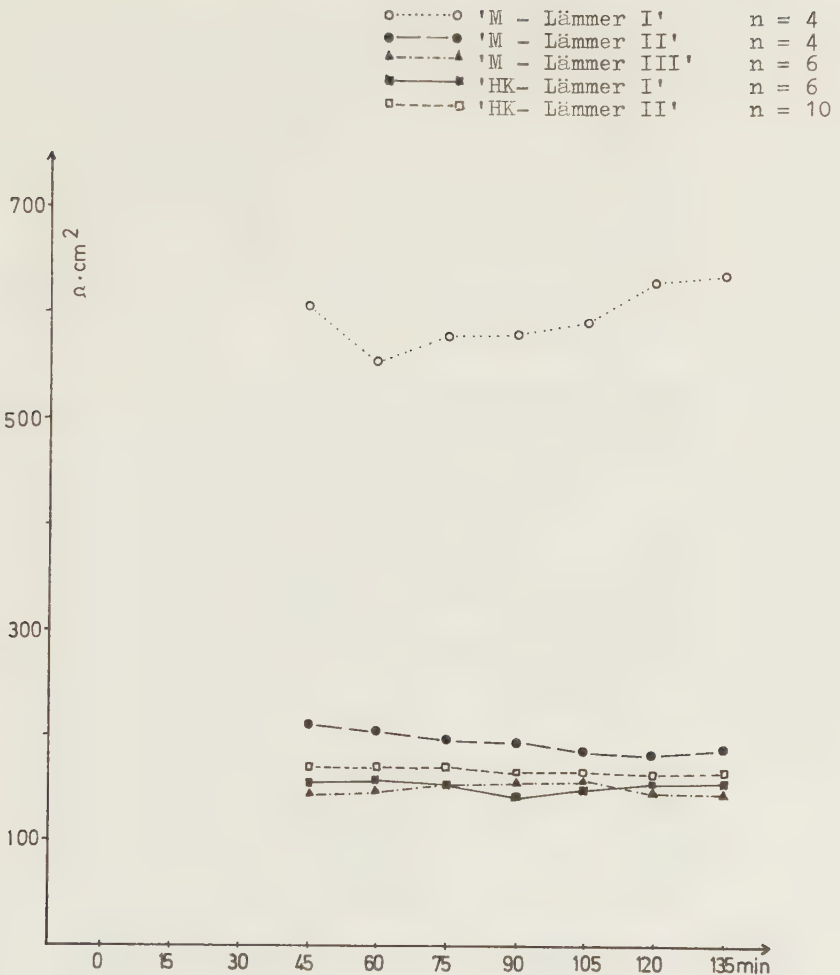


Abb.19: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede des Gewebswiderstands am Colon ascendens

unwesentlich. Das Potential (Abb.17) steigt in diesem ersten Monat auf etwa das Doppelte an ($p < 0,01$) und sinkt mit fortschreitendem Alter, unabhängig von der Art der Fütterung, allmählich wieder ab. Auch für den Kurzschlußstrom (Abb.18) ist in den ersten Lebenswochen eine signifikante Erhöhung zu verzeichnen ($p < 0,01$); er bleibt dann einige Wochen stabil und liegt erst bei den fünf Monate alten Schafen wieder wieder um die Hälfte niedriger.

ab) Colon descendens (s.Abb.20,21,22)

Am Colon descendens verdienen besonders zwei Tatsachen besondere Beachtung. Zum ersten fallen, analog zu den Verhältnissen am Colon ascendens, das starke Absinken des Gewebswiderstandes ($p < 0,01$) und das ebenso augenscheinliche Ansteigen von Potential und Kurzschlußstrom während der ersten 3-4 Lebenswochen auf (beide $p < 0,001$). Zum zweiten sticht die Gruppe 'HK-Lämmer I' (Alter 9-10 Wochen) ins Auge, da sie signifikant höhere Potential- und Kurzschlußstromwerte aufweist als die Gruppe 'Milchlämmer III' (gleichaltrig). Die Futterumstellung scheint infolgedessen einen entscheidenden Einfluß auf das elektrophysiologische Verhalten der Darmwand auszuüben.

- | | | |
|---------|------------------|--------|
| ○.....○ | 'M - Lämmer I' | n = 4 |
| ●.....● | 'M - Lämmer II' | n = 9 |
| ▲.....▲ | 'M - Lämmer III' | n = 5 |
| ■.....■ | 'HK- Lämmer I' | n = 5 |
| □.....□ | 'HK- Lämmer II' | n = 10 |

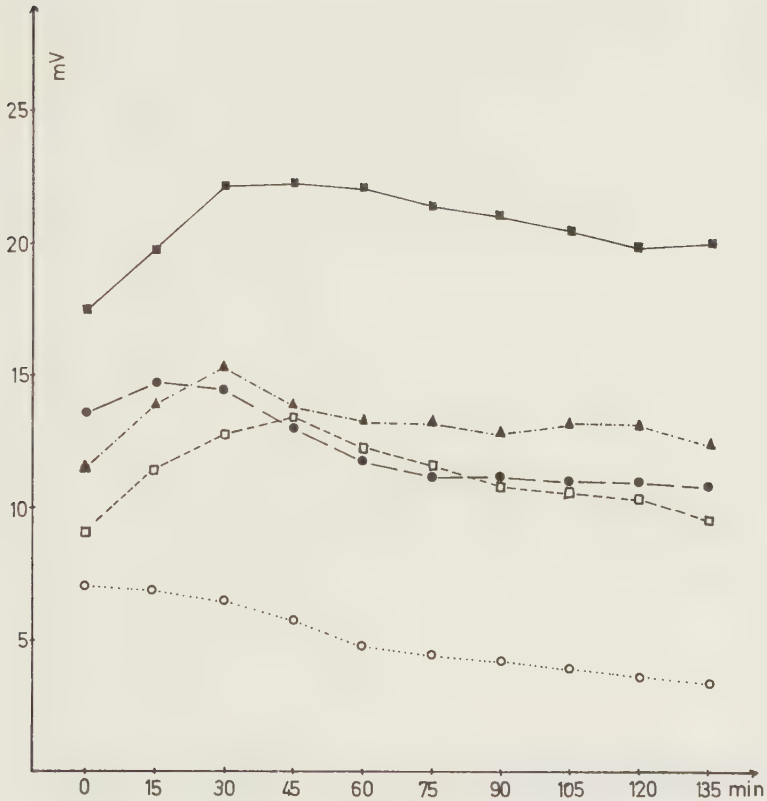


Abb.20: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede des transmuralen Potentials am Colon descendens

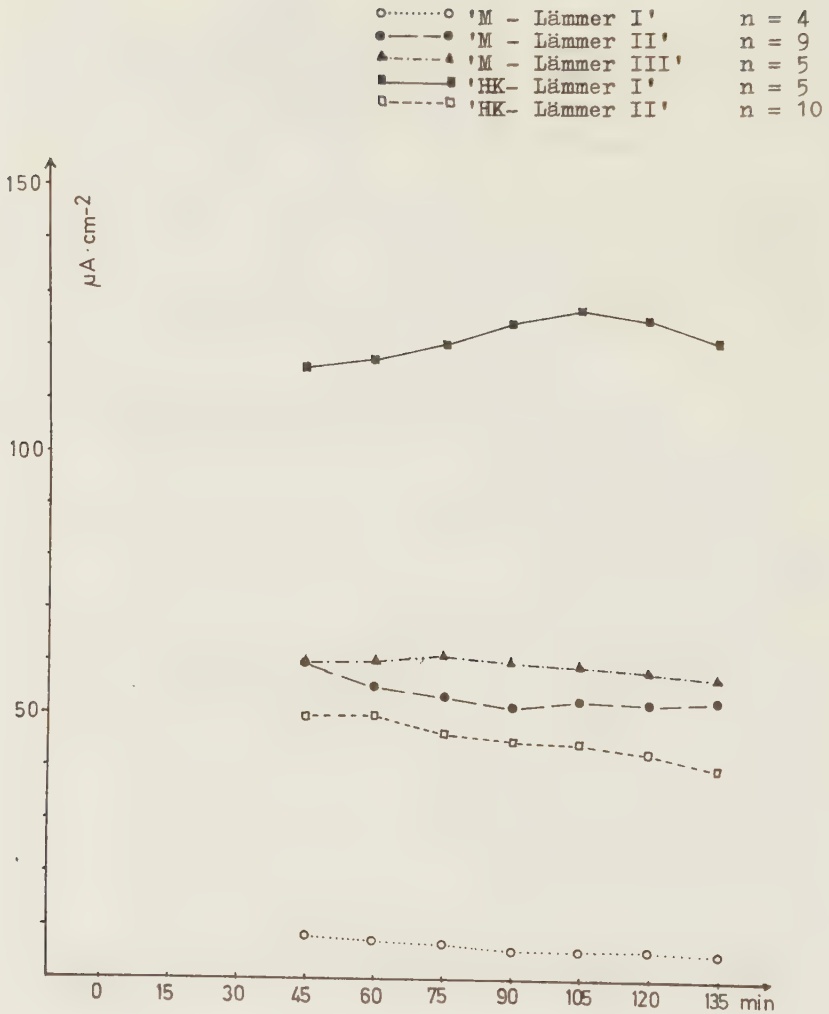


Abb.21: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede des Kurzschlußstroms am Colon descendens

- | | | |
|---------|------------------|--------|
| ○.....○ | 'M - Lämmer I' | n = 4 |
| ●.....● | 'M - Lämmer II' | n = 9 |
| ▲.....▲ | 'M - Lämmer III' | n = 5 |
| ■.....■ | 'HK- Lämmer I' | n = 5 |
| □.....□ | 'HK- Lämmer II' | n = 10 |

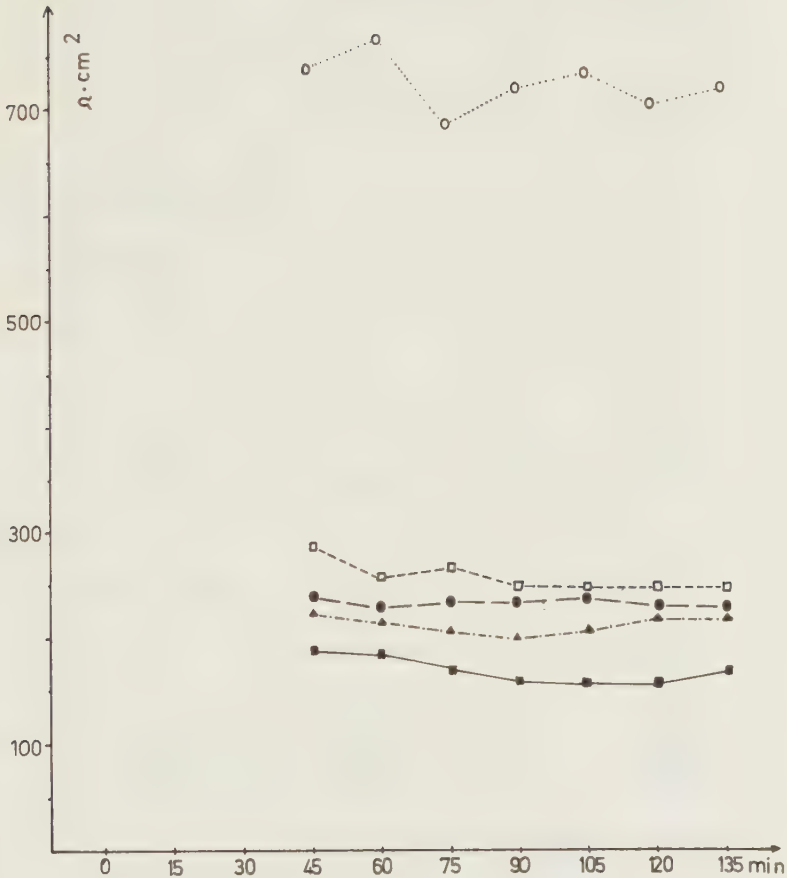


Abb.22: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede des Gewebswiderstandes am Colon descendens

b) Natrium- und Chloridtransport

ba) Colon ascendens (s.Abb.23,24)

Besonders auffällig am Colon ascendens ist der seromucös gerichtete Nettonatriumtransport bei den 4-5 Tage alten Lämmern, bedingt durch den sehr hohen unidirektionalen seromucösen Flux. Bei den 9-10 Wochen alten Lämmern ist der Nettoflux dann mucoserös gerichtet, wobei die Transportrate bei den mit Heu und Kraftfutter gefütterten Lämmern etwas höher ist als bei den Milchlämmern. Im weiteren Entwicklungsverlauf nimmt der aktive Natriumtransport weiterhin zu und erreicht bei den 4-5 Monate alten Lämmern einen mehr als doppelt so hohen Wert ($p < 0,05$). Nur bei der Gruppe 'HK-Lämmer II' (Alter 4-5 Monate) war der Nettonatriumtransport signifikant vom Ionenäquivalent des Kurzschlußstroms verschieden, und zwar lag er etwa um das Siebenfache höher.

Der aktive Chloridtransport war bei beiden mit Heu und Kraftfutter ernährten Schafgruppen in etwa gleich. Bei den 9-10 Wochen alten Milchlämmern dagegen, bei denen die Pansenentwicklung unterdrückt wurde, betrug er nur etwa $1/10$ der bei den anderen Gruppen ermittelten Nettotransporte ($p < 0,05$).

bb) Colon descendens (s.Abb.25,26)

Im Gegensatz zum Colon ascendens, an welchem mit zunehmendem Alter auch eine Steigerung des aktiven Natriumtransportes einherging, war am

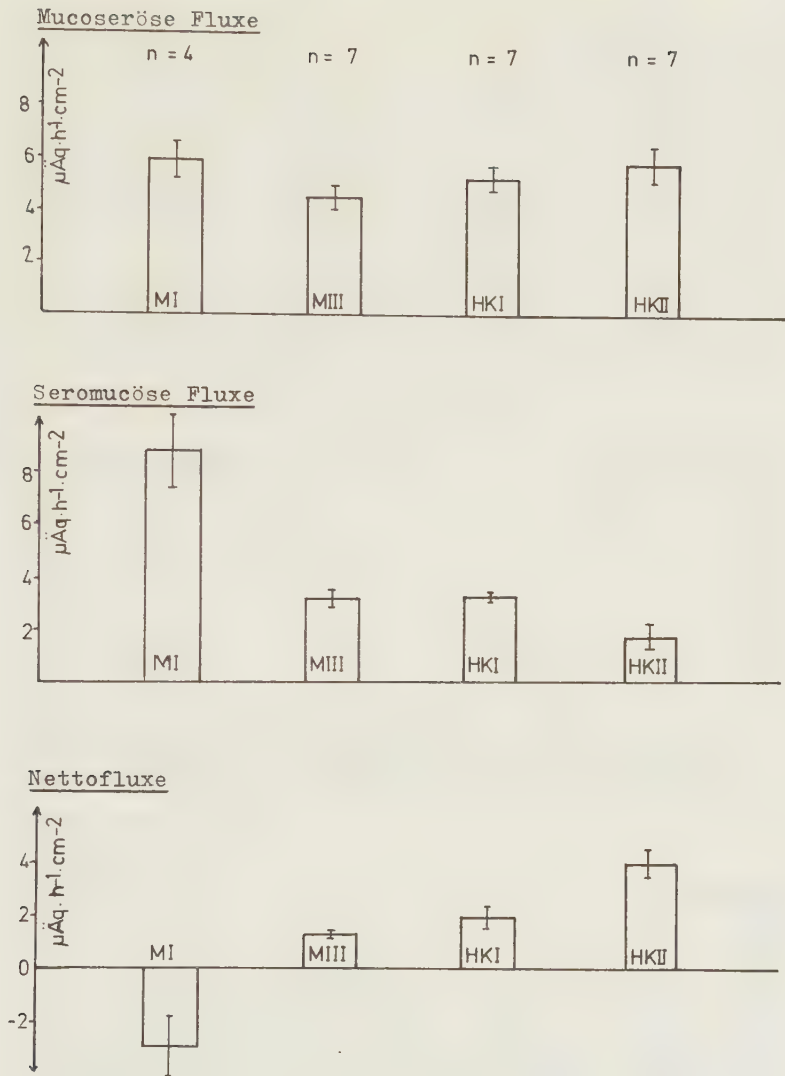
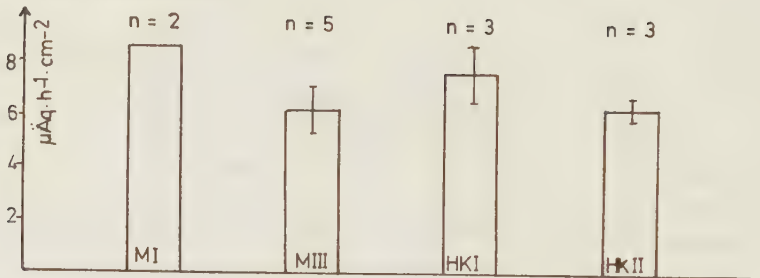


Abb.23: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede der Natriumfluxe am Colon ascendens

Mucoseröse Fluxe



Seromucöse Fluxe



Nettofluxe

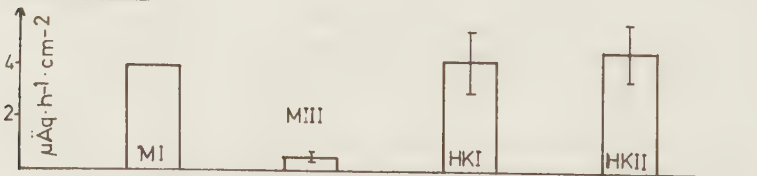
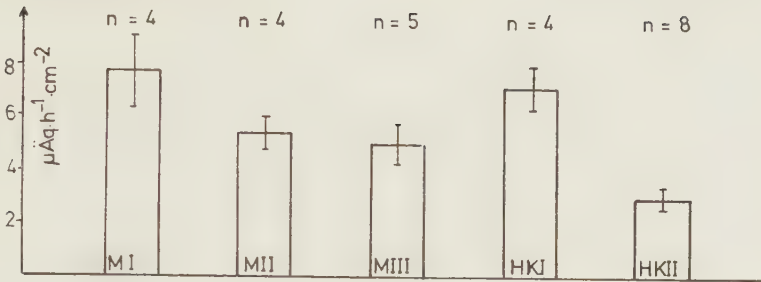
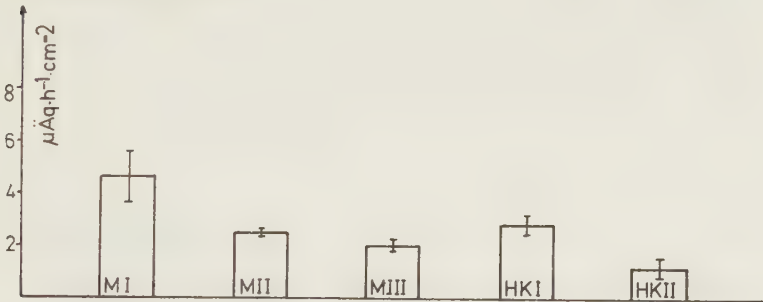


Abb.24: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede der Chloridfluxe am Colon ascendens

Mucoseröse Fluxe



Seromucöse Fluxe

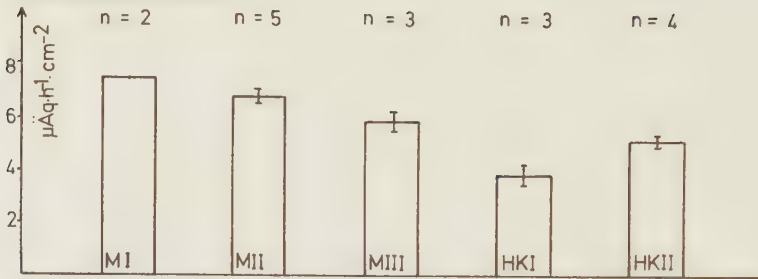


Nettofluxe



Abb.25: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede der Natriumfluxe am Colon descendens

Mucoseröse Fluxe



Seromucöse Fluxe



Nettofluxe



Abb.26: Altersabhängige und fütterungsbedingte Unterschiede der Chloridfluxe am Colon descendens

Colon descendens bei den mit Milch ernährten Lämmern bis zum Alter von 10 Wochen diesbezüglich keine nennenswerte Veränderung festzustellen. Die Gruppe 'HK-Lämmer I' dagegen wies einen deutlich höheren aktiven Nettonatriumtransport auf; bei der Gruppe 'HK-Lämmer II' lag er wieder geringfügig unter den bei allen Milchlämmergruppen ermittelten Werten.

Der aktive Chloridtransport am Colon descendens nahm im ersten Lebensmonat signifikant um etwa das Dreifache zu ($p < 0,05$). Der betreffende Wert blieb bei den mit Milch gefütterten Tieren mit fortschreitendem Alter gleich. Demgegenüber sank er bei der Umstellung auf Heu und Kraftfutter ab.

7. Morphologie

Zusätzlich zu unseren funktionellen Untersuchungen wurde im Institut für Tieranatomie, Lehrstuhl für Histologie und Embryologie der Universität München korrespondierende morphologische Untersuchungen an den einzelnen Colonabschnitten bei den verschiedenen Versuchsgruppen durchgeführt. Mit dem Ziel, eventuelle Zusammenhänge zwischen Physiologie und Morphologie resorbierender Dickdarmabschnitte aufzeigen zu können, sind hier einige Aufnahmen (Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopie), für deren Anfertigung ich Herrn Prof. Dr. H. G. Liebich danke, abgebildet.

a) Gruppe 'Milchlämmer I'

Bei der Versuchsgruppe 'Milchlämmer I' konnten zwischen Colon ascendens und descendens kaum morphologische Unterschiede festgestellt werden. Es werden daher nur die Verhältnisse beim Colon ascendens gezeigt (s.Abb.27). Die hochprismatischen Mucosaepithelzellen zeigen einen sehr dichte Besatz mit relativ langen Mikrovilli. Becherzellen sind noch nicht vorhanden. Abb.28 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des gleichen Darmabschnitts. Sie verdeutlicht die hexagonale Form der Mucosaepithelzellen und die sehr große Anzahl der Mikrovilli, die eine maximale Vergrößerung der resorbierenden Oberfläche gewährleisten.

b) Gruppe 'Milchlämmer II'

Bei der Gruppe 'Milchlämmer II' (3-4 Wochen alt) treten allmählich morphologische Unterschiede zwischen dem Colon ascendens (s.Abb.30) und dem Colon descendens (s.Abb.31) in Erscheinung. Die Zahl der Mikrovilli nimmt an beiden Darmabschnitten, deutlicher aber am Colon descendens, ab. Während am Colon ascendens noch keine Becherzellen sichtbar sind, zeigen sich am Colon descendens die ersten Becherzellen mit beginnender Sekretion. Abb.29, wiederum eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, zeigt den Mikrovillibesatz der Darmoberfläche und aus Becherzellen sezernierte Schleimtröpfchen.

c) Gruppe 'Milchlämmer III'

Die Gruppe 'Milchlämmer III', d.h. die bis zum Alter von 9-10 Wochen rein mit Milchaustauscher ernähr-

ten Lämmer, zeigt am Colon ascendens (s.Abb.32) wieder eine Zunahme der Mikrovilli, so daß der Besatz etwa ebenso dicht ist wie bei der Gruppe 'Milchlämmer I'. Vereinzelt treten hier auch Becherzellen auf. Im Colon descendens (s.Abb.33) werden kaum noch Mikrovilli, aber schon deutlich mehr sezernierende Becherzellen angetroffen.

d) Gruppe 'Heu-Kraftfutter-Lämmer I'

Die Gruppe 'HK-Lämmer I', also die gleichaltrigen, aber ab der 4.Lebenswoche auf Heu und Kraftfutter umgestellten Lämmer, unterscheidet sich sehr deutlich von der Gruppe 'Milchlämmer III'. Im Colon ascendens (s.Abb.34) befinden sich viele Becherzellen mit grossen Schleimvakuolen und nur wenig Mikrovilli. Auffällig ist das stark gehäufte Auftreten von Lysosomen in den hochprismatischen Zellen subplasmalemmal und im apicalen Zellbereich. Diese Erscheinung fehlt bei allen anderen bisher genannten Gruppen und auch im Colon descendens dieser Gruppe. Im Colon descendens (s.Abb.35) findet sich eine maximale Häufung von Becherzellen und nur ein sehr spärlicher Mikrovillibesatz. Die Morphologie deutet hier also auf überwiegend sekretorische Funktion hin.

e) Gruppe 'Heu-Kraftfutter-Lämmer II'

Das morphologische Bild der Gruppe 'HK-Lämmer II' ähnelt dem der Gruppe 'HK-Lämmer I'. Auch hier zeigt sich wieder typisch am Colon ascendens (s.Abb.36) eine Häufung von Lysosomen im apicalen Bereich der Mucosa-

epithelzellen. Der Besatz mit Mikrovilli ist gering, die Zahl der Becherzellen etwas geringer als im entsprechenden Darmabschnitt der Gruppe 'HK-Lämmer I'. Am Colon descendens (s.Abb.37) war praktisch kein Unterschied zur Gruppe 'HK-Lämmer I' festzustellen.

Zusammenfassend kann folgendes gesagt werden:

- (1) Mit dem Alter nehmen die Unterschiede zwischen Colon ascendens und descendens zu.
- (2) Mit fortschreitendem Alter steigt auch die Zahl der Becherzellen, und zwar wesentlich deutlicher am Colon descendens.
- (3) Die Zahl der Mikrovilli ist am Colon ascendens im allgemeinen höher als am Colon descendens.
- (4) Im Colon ascendens wiederum ist der Besatz mit Mikrovilli bei den mit Milch ernährten Lämmern wesentlich dichter als bei den HK-Lämmern.
- (5) Die deutlichsten morphologischen Unterschiede bestehen zwischen den Gruppen 'M III - und HK-Lämmer I'.
- (6) Die Gruppen 'HK I' und 'HK II' unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander. Typisches Merkmal der HK-Lämmer ist die Anhäufung von Lysosomen im apicalen zellbereich der hochprismatischen Zellen nur im Colon ascendens, was möglicherweise eine Folge der Fütterung mit Heu und Kraftfutter ist.

Weiterführende und genauere quantitative Untersuchungen zur Morphologie dieser Gewebe würden den Rahmen dieser Arbeit sprengen und bleiben weiteren Veröffentlichungen des obengenannten Institutes vorbehalten. Deshalb wird in diesem Zusammenhang auch auf eine detaillierte Diskussion der beschriebenen Beobachtungen verzichtet werden.

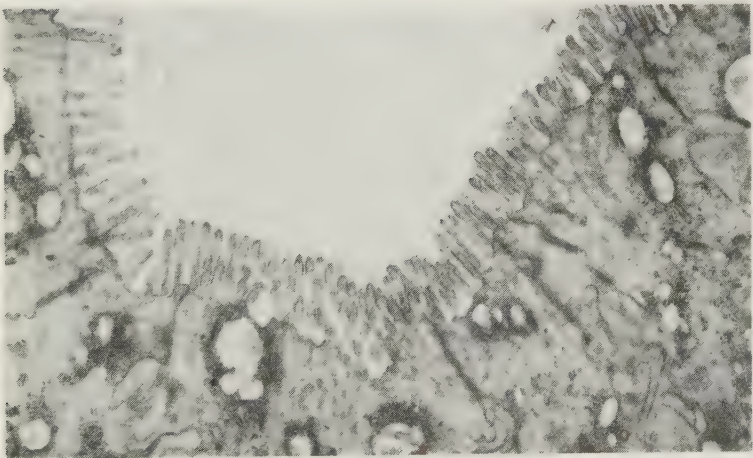


Abb.27: Elektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon ascendens, Gruppe 'Milchlämmer I'
Vergr. 20000 fach

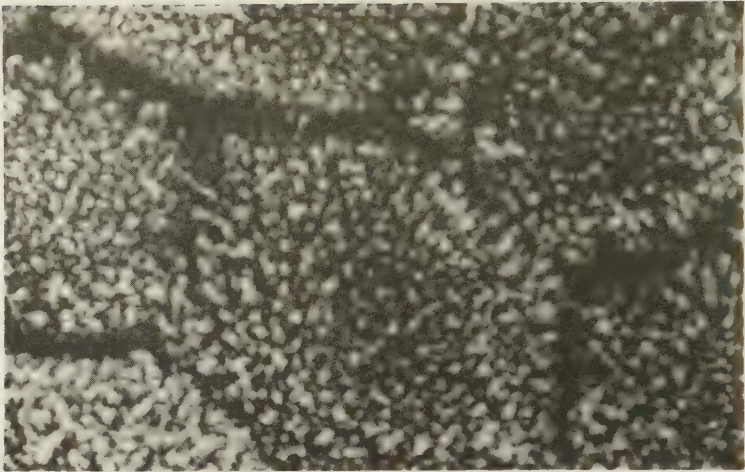


Abb.28: Rasterelektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon ascendens, Gruppe 'Milchlämmer I'; Vergr. 20000 fach

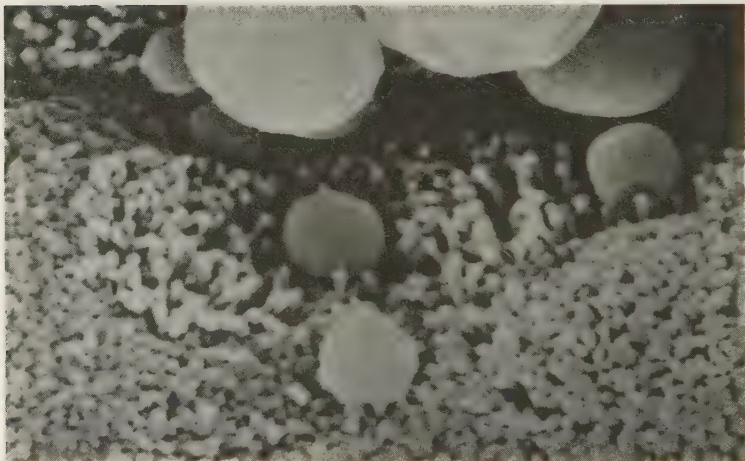


Abb.29: Rasterelektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon descendens, Gruppe Milchlämmer II'; Vergr. 20000 fach

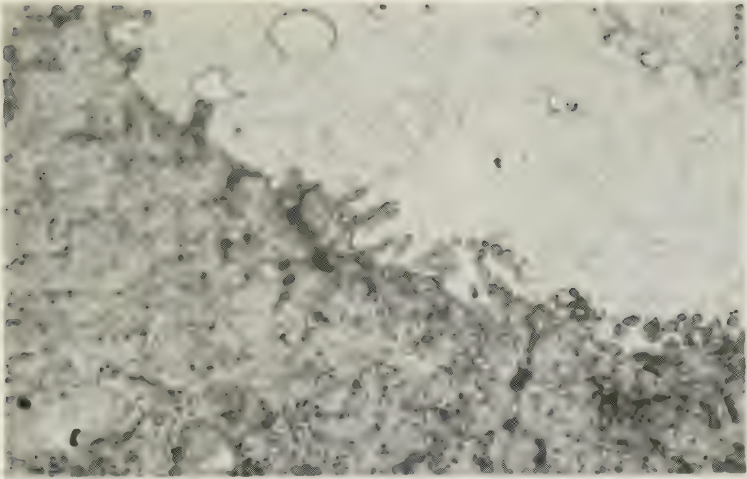


Abb.30: Elektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon ascendens, Gruppe 'Milchlämmer II'; Vergr. 20000 fach

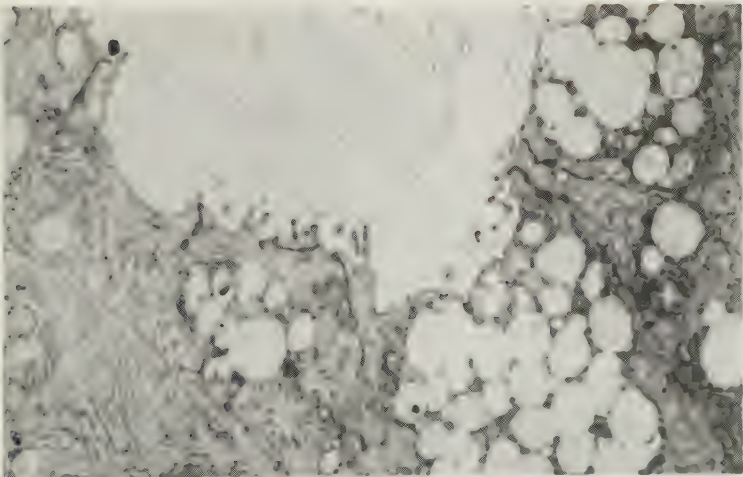


Abb.31: Elektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon descendens, Gruppe 'Milchlämmer II'; Vergr. 20000 fach

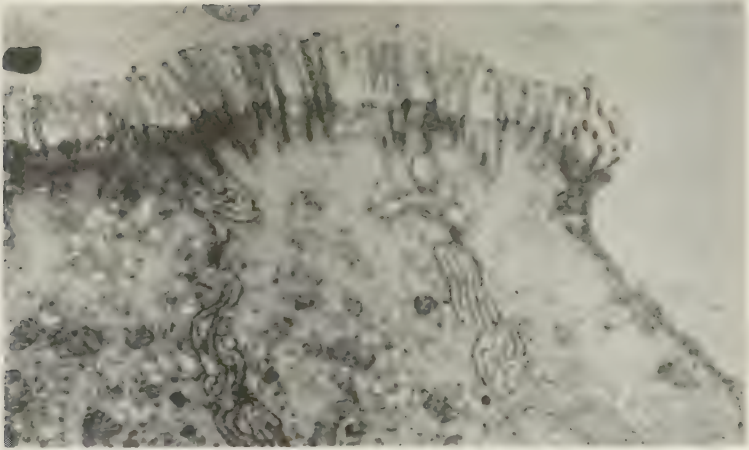


Abb.32: Elektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon ascendens, Gruppe 'Milchlämmer III'; Vergr. 20000 fach

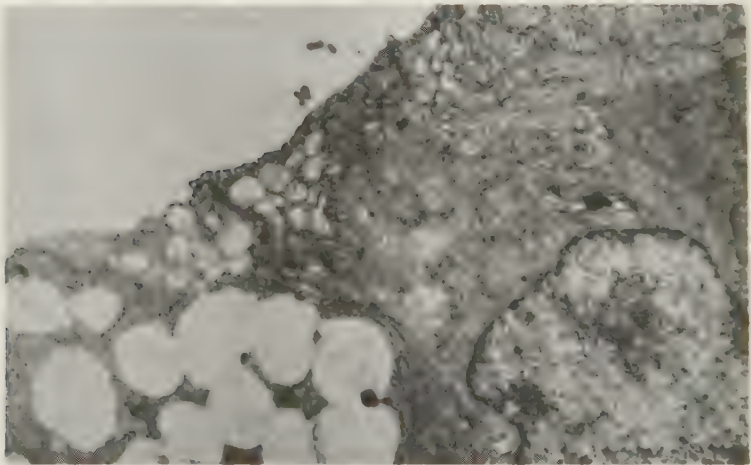


Abb.33: Elektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon descendens, Gruppe 'Milchlämmer III'; Vergr. 20000 fach

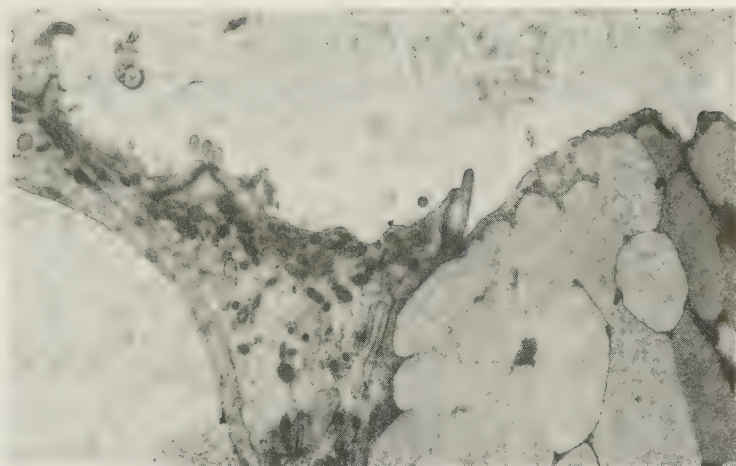


Abb.34: Elektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon ascendens, Gruppe 'HK-Lämmer I'; Vergr. 20000 fach

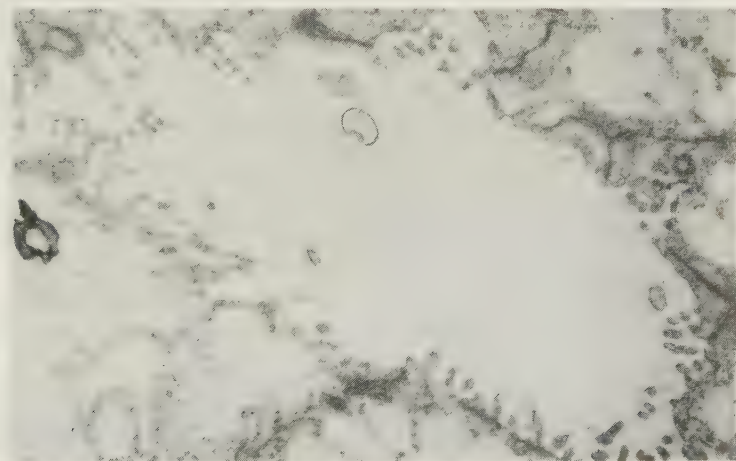


Abb.35: Elektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon descendens, Gruppe 'HK-Lämmer I'; Vergr. 20000 fach

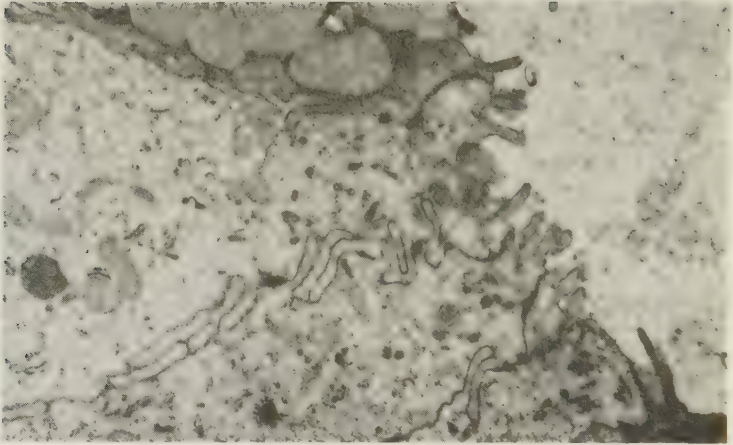


Abb.36: Elektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon ascendens, Gruppe 'HK-Lämmer II'; Vergr. 20000 fach

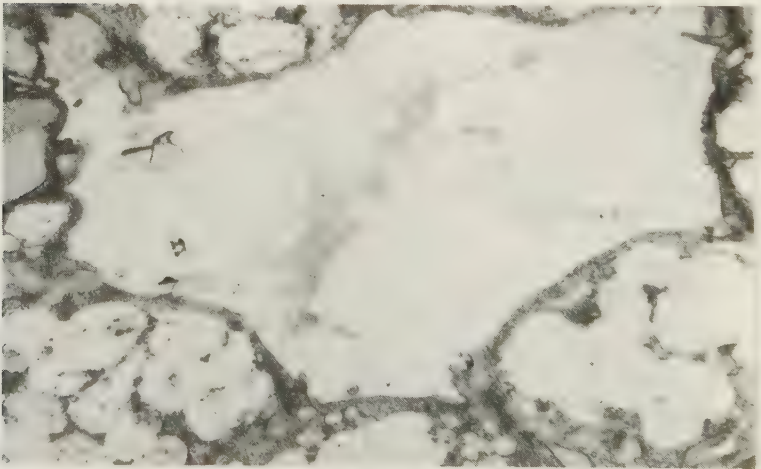


Abb.37: Elektronenmikroskopische Ausschnittvergrößerung, Colon descendens, Gruppe 'HK-Lämmer II'; Vergr. 20000 fach

V. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal der Na^+ - und Cl^- -Transport am Schafcolon unter in vitro-Bedingungen untersucht. Dabei haben wir uns der von Ussing und Zerahn (62) entwickelten Kurzschlußstromtechnik bedient, da sich mit Hilfe dieser Technik eindeutig klären läßt, inwieweit Elektrolyte aktiv durch das Epithel transportiert werden. Bei dieser Technik wird die physiologischerweise über das Darmepithel hinweg bestehende elektrische Potentialdifferenz durch den über eine Batterie eingespeisten Kurzschlußstrom (=KSS) auf null kompensiert, so daß der transepitheliale Transport von Na^+ und Cl^- nicht mehr durch die transepitheliale Potentialdifferenz beeinflußt werden kann. Tritt am kurzgeschlossenen Darmepithel für eine Ionenspezies ein Nettotransport in einer Richtung auf, so ist damit für die betreffende Ionenspezies ein aktiver transepithelialer Transport belegt.

Das für unsere Experimente verwendete isolierte Colonpräparat war, wie aus den für die transmurale Potentialdifferenz ($=\text{PD}_{\text{ms}}$) und den KSS in Abhängigkeit von der Versuchsdauer erhaltenen Werten zu entnehmen ist, sehr stabil. Beide Größen veränderten sich während der über 2 Stunden dauernden Versuche nur geringfügig.

In die Versuche wurden Tiere unterschiedlichen Al-

ters sowie Tiere mit fütterungsbedingten Unterschieden in der Vormagenentwicklung einbezogen. Die Vormagenentwicklung fand Berücksichtigung, da bei Tieren mit funktionsfähigem Vormagensystem im Vergleich zu Tieren mit rudimentärem Vormagensystem über den Speichel sehr große Mengen an Na^+ und Cl^- in den Verdauungstrakt gelangen, die zur Aufrechterhaltung der Na^+ - und Cl^- -Hömobstase weitgehend wieder resorbiert werden müssen.

Hinsichtlich der elektrophysiologischen Parameter PD_{ms} und KSS ergaben sich bei allen Tiergruppen für das Colon descendens höhere Werte als für das Colon ascendens. Damit dürfte der elektrogene Na^+ -Transport, der in den meisten Epithelien die Hauptdeterminante von PD_{ms} und KSS ist (37,55,56,60,61), im Colon descendens stärker ausgeprägt sein. Des weiteren schien sich die Vormagenentwicklung auf PD_{ms} und KSS vor allem im Colon descendens positiv auszuwirken. Auffällig waren zudem die sehr niedrigen KSS-Werte bei den neugeborenen Lämmern. In diesem Entwicklungsstadium dürfte daher der elektrogene Transport von Na^+ durch das Colonepithel noch keine große Rolle spielen. Auch PD_{ms} war zumindest im Colon descendens bei den neugeborenen Lämmern im Vergleich zu den älteren Tieren auffällig niedrig. Demgegenüber ergaben sich für den elektrischen Gewebswiderstand beider Colonabschnitte bei den neugeborenen Lämmern sehr viel höhere Werte als bei den älteren Tieren. Der elektrische Widerstand verhält sich im allgemeinen reziprok zur 'passiven' Ionenpermeabilität des

Epithels (60). Der passive Transport von Ionen durch das Epithel scheint dabei weitgehend durch die Zonulae occludentes und die Interzellularspalten zu erfolgen (16,54,60). Inwieweit diesbezüglich den Becherzellen eine Rolle zukommt ist unklar. Auffällig war bei den histologischen Untersuchungen jedenfalls das Fehlen der Becherzellen in der Colonmucosa der neugeborenen Lämmer.

Mit Ausnahme des Colon ascendens der neugeborenen Lämmer konnte im Colon ascendens und descendens sowie, soweit untersucht, auch in der Colonspirale bei allen anderen Tiergruppen ein von der mucösen zur serösen Seite der Darmwand gerichteten Netto- Na^+ -Transport nachgewiesen werden. Demnach wird wie bei anderen Spezies auch beim Schaf Na^+ durch das Colonepithel im allgemeinen aktiv resorbiert. Bevor allerdings weitergehende Schlüsse aus dem 'seromucös' gerichteten Netto- Na^+ -Transport des Colon ascendens beim neugeborenen Lamm gezogen werden, muß der betreffende Befund durch weitere Untersuchungen erhärtet werden, da diesbezüglich nur vier Versuche durchgeführt wurden.

Mit Ausnahme der jungen Lämmer (Gruppen 'M I' und 'M II') deckte sich bei den übrigen Tieren am Colon descendens der Netto- Na^+ -Transport mit dem Ionenäquivalent des KSS. Damit kommt bei diesen Tieren der Netto- Na^+ -Transport als ausschließliche Ursache für den KSS am Colon descendens in Betracht (59,61). Am Colon ascendens dagegen war das Ionenäquivalent

des KSS generell kleiner als der Netto- Na^+ -Transport. Dies beruht möglicherweise auf der Existenz zweier Mechanismen für den aktiven transepithelialen Na^+ -Transport, nämlich eines elektrogenen und eines elektrisch neutralen Na^+ -Transport-Systems. Auch für das Rattencolon wurde von einigen Autoren die Existenz eines elektrisch neutralen Na^+ -Transport-Systems postuliert (7). Dabei wurde davon ausgegangen, daß der betreffende Anteil des aktiven transepithelialen Na^+ -Transports an den Transport von Cl^- gekoppelt ist, wie dies auch für den Dünndarm der Fall ist (54).

Am Colon ascendens schien der Netto- Na^+ -Transport mit dem Alter der Tiere zuzunehmen, während dies für das Colon descendens nicht zutraf. Damit scheint der aktive transepitheliale Na^+ -Transport in beiden Darmabschnitten unterschiedlich reguliert zu werden.

Sowohl am Colon ascendens als auch am Colon descendens konnte bei allen Tiergruppen ein 'mucoserös' gerichteter Netto- Cl^- -Transport nachgewiesen werden. Cl^- wird somit in beiden Darmabschnitten durch aktiven Transport resorbiert.

Mit der Entwicklung des Vormagensystems (vergl. Gruppen 'M III' und 'HK I') scheint die Aktivität der Cl^- -Transport-Systeme im Colon ascendens zuzunehmen, während für das Colon descendens das Umgekehrte gilt. Für den Na^+ -Transport dagegen ergaben sich eher reziproke Verhältnisse. Aufgrund dieser 'Disproportionierung' zwischen Na^+ - und Cl^- -Transport

dürfte der aktive transepitheliale Transport beider Ionen unterschiedlichen regulatorischen Einflüssen unterliegen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Am isolierten in eine Ussingkammer eingespannten kurzgeschlossenen Schafcolon wurden mit Hilfe von ^{22}Na und ^{36}Cl die unidirektionalen transepithelialen Na^+ - und Cl^- -Fluxe in beiden Richtungen gemessen. Aus den unidirektionalen Fluxen wurden die Nettoflu-
xe (= aktiver transepithelialer Transport) errechnet.

Des weiteren wurden die transmurale Potentialdifferenz (PD_{ms}), der Kurzschlußstrom (KSS) und der elektrische Gewebswiderstand bestimmt.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- 1.) Na^+ und Cl^- wurden sowohl am Colon ascendens als auch am Colon descendens aktiv resorbiert.
- 2.) PD_{ms} und KSS waren am Colon descendens generell höher als am Colon ascendens.
- 3.) Der elektrische Gewebswiderstand des Colons ging in den ersten 3-4 Lebenswochen um den Faktor 3 zurück, während PD_{ms} und KSS signifikant zunahmen.
- 4.) PD_{ms} und KSS waren am Colon descendens bei Tie-

ren mit funktionsfähigem Vormagensystem höher als bei gleichaltrigen Tieren mit rudimentärem Vormagensystem.

- 5.) Bei 9-10 Wochen und 4-5 Monate alten Tieren waren am Colon descendens das Ionenäquivalent des KSS und der Netto- Na^+ -Transport identisch, während bei jüngeren Tieren (4-5 Tage bzw 3-4 Wochen alt) der KSS kleiner war. Am Colon ascendens war der KSS generell kleiner als der Netto- Na^+ -Transport.
- 6.) Alter und Vormagenentwicklung wirkten sich auf den aktiven Na^+ - und Cl^- -Transport in beiden untersuchten Colonabschnitten unterschiedlich aus.

Aus den Ergebnissen läßt sich ableiten, daß die Resorption von Na^+ und Cl^- aus dem Colon des Schafes wahrscheinlich auf mehreren aktiven Transportprozessen basiert, die sowohl durch altersabhängige als auch von der Vormagenentwicklung abhängige Faktoren beeinflußt werden.

S U M M A R Y

Postnatal Development of Transepithelial Electrolyte Transport in Sheep Colon

Unidirectional transepithelial Na^+ and Cl^- Fluxes in both directions were measured in isolated short circuited sheep colon mounted in an Ussing chamber using ^{22}Na and ^{36}Cl . From the unidirectional fluxes the net fluxes (= active transepithelial transport) were calculated.

In addition the transmural potential difference (PD_{ms}), the short circuit current as well as the electrical tissue resistance were determined.

The following results were obtained:

- 1.) Both Na^+ and Cl^- were actively absorbed by colon ascendens as well as by colon descendens.
- 2.) PD_{ms} and SCC of colon descendens exceeded those of colon ascendens.
- 3.) The electrical tissue resistance decreased during the first 3-4 weeks of life threefold, while PD_{ms} and SCC increased significantly.

- 4.) PD_{ms} and SCC were higher in the colon descendens of animals with a well functioning forestomach system than in animals of the same age with a rudimentary forestomach system.
- 5.) In the colon descendens of animals at an age of 9-10 weeks and 4-5 months the ion equivalent of the SCC and the net Na^+ transport were equal, while in younger animals (4-5 days and 3-4 weeks, respectively) the SCC was smaller than the net Na^+ transport.
- 6.) Na^+ and Cl^- transport were affected differently in the colon ascendens and descendens by age and forestomach development.

It is inferred from the results, that absorption of Na^+ and Cl^- from sheep colon probably occurs by several active transport systems which are influenced by factors dependant on age and forestomach development.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Agostino, A.d., W.F.Leadbetter, W.B.Schwartz:
Alterations in the Ionic Composition of
Isotonic Saline Solution Instilled into
the Colon.
J.Clin.Invest. 32 444-448 (1953)
2. Argenzio, R.A., N.Müller, W.v.Engelhardt: Effect of
Volatile Fatty Acids on Water and Ion Ab-
sorption from the Goat Colon.
Am.J.Physiol. 229 997-10001 (1975)
3. Argenzio, R.A., M.Southworth, J.E.Lowe, C.E.Stevens:
Interrelationship of Na, HCO_3 , and Volati-
le Fatty Acid Transport by Equine Large In-
testine.
Am.J.Physiol. 233 E469-E478 (1977)
4. Aulsebrook, K.A.: Effect of Vasopressin on Sodium
Transfer by Rat Colon in vitro.
Endocrinology 68 1063-1065 (1961)
5. Barnaby, C.F., C.J.Edmonds: Use of a Miniature G.M.
Counter and a Whole Body Counter in the
Study of Potassium Transport by the Colon
of Normal, Sodium-depleted and Adrenalecto-
mized Rats in vivo.
J.Physiol. 205 647-665 (1969)
6. Barry, R.J.C., J.Matthews, D.H.Smith, E.M.Wright:
Potential Difference and Intestinal Trans-
port of Solutes and Water.
Br.med.Bull. 23 266-269 (1967)

7. Binder, H.J., C.L.Rawlins: Electrolyte Transport across Isolated Large Intestinal Mucosa.
Am.J. Physiol. 5 1232-1239 (1973)
8. Carlisky, N.J., V.L.Lew: Bicarbonate Secretion and Non-Na Component of the Short-Circuit-Current in the Isolated Colonic Mucosa of Bufo Arenarum.
J.Physiol. 206 206-229 (1970)
9. Cooperstein, I.L., S.K.Brockman: The Electrical Potential Difference Generated by the Large Intestine: Its Relation to Electrolyte and Water Transfer.
J.Clin.Invest. 38 435-442 (1959)
10. Cooperstein, I.L., S.K.Brockman: The Electrical Potential Developed by the Large Intestine: Its Relation to Electrolyte and Water Transport.
Clin. Res. 6 277 (1958)
11. Cooperstein, I.L., C.A.M. Hogben: Ionic Transfer across the Isolated Frog Large Intestine.
J.Gen. Physiol. 142 461-473 (1959)
12. Cremashi, D., D.R.Ferguson, S.Henin, P.S.James, G.Meyer, M.W.Smith: Postnatal Development of Amiloride Sensitive Sodium Transport in Pig Distal Colon.
J.Physiol. 292 481-494 (1979)
13. Curran, P.F.: Na, Cl and Water Transport by Rat Ileum in vitro.
J.Gen.Physiol. 43 1137-1148 (1960)

14. Curran P.F., G.F.Schwartz: Na,Cl and Water Transport by Rat Colon.
J.Gen.Physiol. 43 555-571 (1960)
15. Devroede, G.J., S.F. Phillips: Conservation of Sodium, Chloride and Water by the Human Colon.
Gastroenterology 56 101-109 (1969)
16. Diamond, J.M.: Tight and Leaky Junctions of Epithelia: A Perspective on Kisses in the Dark.
Fed.Proc. 33 2220-2224 (1974)
17. Dolman, D.E.M., C.J.Edmonds: Lithium Transport by the Colon of Normal and Sodium-depleted Rats.
J.Physiol. 259 759-770 (1976)
18. Dolman, D.E.M., C.J.Edmonds: The Effect of Lithium on the Transport of Sodium, Potassium and Chloride by the Colon of Normal and Sodium-depleted Rats.
J.Physiol. 259 771-783 (1976)
19. Edmonds, C.J.: Transport of Sodium and Secretion of Potassium and Bicarbonate by the Colon of Normal and Sodium-depleted Rats.
J.Physiol. 193 589-602 (1967)
20. Edmonds, C.J.: The Gradient of Electrical Potential Difference and of Sodium and Potassium of the Gut Contents along the Cecum and Colon of Normal and Sodium-depleted Rats.
J.Physiol. 193 571-588 (1967)
21. Edmonds C.J., J.Marriott: Factors influencing the Electrical Potential across the Mucosa of Rat Colon.
J.Physiol. 194 457-478 (1968)

22. Edmonds C.J., J.Marriott: Electrical Potential and Short Circuit Current of an in vitro Preparation of Rat Colon Mucosa.
J.Physiol. 194 479-494 (1968)
23. Edmonds, C.J., J.Marriott: Sodium Transport and Short Circuit Current in Rat Colon in vivo and the Effect of Aldosterone.
J.Physiol. 210 1021-1039 (1970)
24. Edmonds, C.J., O.E.Nielsen: Transmembrane Electrical Potential Differences and Ionic Composition of Mucosal Cells in Rat Colon.
Acta physiol.scand. 72 338-349 (1968)
25. Edmonds, C.J., B.D.Thompson, J.Marriott: Interrelationship of the Effects of Aldosterone and Thyreoid Hormones on Sodium Transport and Electrical Properties of Rat Colon.
J.Endocr. 48 189-197 (1970)
26. Frizzel, R.A., M.J.Koch, S.G.Schultz: Ion Transport by Rabbit Colon: Active and Passive Components.
J.Membr.Biology 27 297 (1976)
27. Frizzel, R.A., K.Turnheim: Ion Transport by Rabbit Colon: II. Unidirectional Sodium Influx and the Effects of Amphotericin B and Amiloride.
J.Membr.Biology 40 193-211 (1978)
28. Fromm, M., U.Hegel: Segmental Heterogeneity of Epithelial Transport in Rat Large Intestine.
Pflügers Arch. 378 71-83 (1978)
29. Giller, J., S.F.Phillips: Electrolyte Absorption and Secretion in the Human Colon in vitro.
Gastroenterology 59 583-588 (1970)

30. Grady, G.F., R.C.Duhamel and E.W.Moore: Active Transport of Sodium by Human Colon in vitro.
Gastroenterology 59 583-588 (1970)
31. Hecker, J.F., W.L.Grovum: Absorption of Water and Electrolytes from the Large Intestine of Sheep.
Aust.J.biol.Sci. 24 365-372 (1971)
32. Henin, S., M.W.Smith: Electrical Properties of Pig Colonic Mucosa Measured during Early Postnatal Development.
J.Physiol. 262 169-187
33. Horynch, A., Ph.Meyer, P.Milliez: Angiotensin, Vasopressin and cyclic AMP: Effects on Sodium and Water Fluxes in Rat Colon.
Am.J.Physiol. 224 1223-1229
34. Hubel, K.A.: The Ins and Outs of Bicarbonate in the Alimentary Tract.
Gastroenterology 54 647-651 ;1968)
35. Keynes, R.D.: From Frog Skin to Sheep Rumen: a Survey of Transport of Salts and Water across multicellular structures.
Quarterly Rev. Biophys. 2 177-281 (1969)
36. Keynes, R.D., F.A.Harrison: Some Aspects of Potassium Metabolism in the Ruminant.
Vet. Rec. 81 244-250 (1967)
37. Koefoed-Johnsen, V., H.H.Ussing: The Nature of Frog Skin Potential.
Acta Physiol. scand. 42 298-308 (1958)

38. Levin, R.J.: Transmural Potentials Across the Small and Large Intestine of the Bullfrog, *Rana catesbeiana*.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 121 1033-1038 (1966)
39. Levitan, R., J.S.Fordtran, B.A.Burrows, F.J.Ingelfinger: Water and Salt Absorption in the Human Colon.
J.Clin.Invest. 41 1754-1759 (1962)
40. Levitan, R., F.J.Ingelfinger: Effect of d-Aldosterone on Salt and Water Absorption from the Intact Human Colon.
J.Clin.Invest. 44 801-808 (1965)
41. Levitan, R., I.Mauer: Effect of Intravenous Anti-diuretic Hormone Administration on Salt and Water Absorption from the Human Colon.
J.Lab.Clin.Med. 72 739-746 (1968)
42. Lew, V.L.: Short Circuit Current and Ionic Fluxes in the Isolated Colonic Mucosa of *Bufo arenarum*.
J.Physiol. 206 509-528 (1970)
43. Mandel, L.J., P.F.Curran: Response of the Frog Skin to Steady-State Voltage Clamping:
I. The Shunt Pathway.
J.Gen.Physiol. 59 503-518 (1972)
44. Maratka, Z.: The Role of the Colon in Fluid and Electrolyte Metabolism.
Digestion 3 251-253 (1970)
45. Maren, T.H.: Carbonic Anhydrase: Chemistry, Physiology and Inhibition.
Physiol.Rev. 47 595-781 (1967)

46. Mateu, L. J.W.L. Robinson: Effect of Different Bathing Media on the Short-Circuit-Current across the Intestine of the Rat and Guinea-Pig.
Sep.Exp. 32 62-64 (1976)
47. Medl, M.: Untersuchungen zur postnatalen Entwicklung des transepithelialen Natrium- und Chloridtransports der Pansen- und Kropfmucosa
Dissertation, Universität München (1978)
48. Müller, F., D.Dettmer, H.Remke, K.Beyreiss, H.Hartenstein: Die Transportfunktion biologischer Membranen.
Wissensch.Zeitschrift d. K.M.-Univ.Leipzig Math.Nat. 4 673-686 (1968)
49. Peerhantupa, J., H.C.Harrison, H.E.Harrison: Electrolyte Transport by Bullfrog Colon in vitro.
Biochim.Biophys.Acta 255 858-872 (1972)
50. Phillips, S.F.: Absorption and Secretion by the Colon.
Gastroenterology 56 966-971 (1969)
51. Powell, D.W., S.J. Malawer: Relationship between Water and Solute Transport from Isosmotic Solutions by Rat Intestine in vivo.
Am.J.Physiol. 215 49-55 (1968)
52. Robinson, J.W.L., C.Rausis, P.Basset, V.Mirkovitch: Functional and Morphological Response of the Dog Colon to Ischaemia.
Gut 13 775-783 (1972)

53. Scharrer, E., J.Lutz, E.Boehncke: Ernährungsbedingte Veränderungen der intestinalen Natrium- und Wasserresorption.
Ernährungsumschau 18 248-250 (1971)
54. Schultz, S.G., R.A.Frizzel: An Overview of Intestinal Absorptive and Secretory Processes.
Gastroenterology 63 161-170 (1972)
55. Schultz, S.G., R.A.Frizzel, H.N.Nellans: Active Sodium Transport and the Electrophysiology of Rabbit Colon.
J.Membr.Biol. 33 351-384 (1977)
56. Schultz, S.G., R. Zalusky: Ion Transport in Isolated Rabbit Ileum: I. Short-Circuit-Current and Na-Fluxes.
J.Gen.Physiol. 47 576-584 (1963)
57. Thompson, S.M., D.C.Dawson: Sodium Uptake Across the Apical Border of the Isolated Turtle Colon: Confirmation of the Two-Barrier Model.
J.Membr.Biol. 42 357-374 (1978)
58. Turnberg, L.A.: Electrolyte Absorption from the Colon.
Gut 11 1049-1054 (1970)
59. Turnheim, K., R.A.Frizzel, S.G.Schultz: Effects of Anions on Amiloride-Sensitive, Active Sodium Transport Across Rabbit Colon in vitro.
J.Membr.Biol. 37 63-84 (1977)
60. Ussing, H.H., B.Andersen: The Relation between Solvent Drag and Active Transport of Ions.
Proc. 3rd int.Congr.Biochem.Brussels 434-441 (1955)

61. Ussing, H.H., D.Erlij, U.Lassen: Transport Pathways in Biological Membranes.
Ann.Rev.Physiol. 36 17-48 (1974)
62. Ussing, H.H., K.Zerahn: Active Transport of Sodium as the Source of Electric Current in the Short-Circuited Isolated Frog Skin.
Acta Physiol.Scand. 23 110-127 (1950)
63. Weerden, E.J.v.: The Osmotic Pressure and the Concentration of Some Solutes of the Intestinal Contents and the Faeces of the Cow, in Relation to the Absorption of the Minerals.
Agric.Sci. 56 317-324 (1961)
64. Yau, W.M., G.M.Makhlouf: Comparison of Transport Mechanisms in Isolated Ascending and Descending Rat Colon.
Am.J.Physiol. 228 191-195 (1975)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr. E.Scharrer für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Untersuchungen.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Prof.Dr. H.-G. Liebich, Institut für Tieranatomie, Lehrstuhl für Histologie und Embryologie der Universität München für die Anfertigung und Überlassung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen.

Herrn Fleischmann danke ich für die sorgfältige Ausführung meiner Konstruktionspläne der Diffusionskammer.

LEBENS LAUF

- 22.11.1956 geboren in Zürich/Schweiz
Vater: Werner Ernst Beier, Chemiker
Mutter: Maria Victoria Elisabeth Beier,
 geb. Seeberger
- 1963-1967 Volksschule Dornbirn Oberdorf, Österr.
- 1967-1968 Progymnasium München-Süd
- 1968-1975 Luisengymnasium München
- 1975 Abitur
- 1975-1981 Studium der Tiermedizin in München
- 1979 Vermählung mit Dr.med.vet. Maximilian Medl
- Januar 1981 Staatsexamen
- seit Nov.1977 als Doktorandin am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Universität München tätig.

